

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS en 1928

PAR

Georges MABILAIS

Né à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine), le 17 février 1876

ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES sur l'étude expérimentale

DE LA

FIÈVRE APHTEUSE

JURY	{	Président.	M. A. LEMIERRE, professeur à la Faculté de Médecine.
		Assesseurs	M. H. VALLÉE, professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
			M. L. PANISSET, professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

TOULOUSE

IMPRIMERIE OUVRIÈRE

6, Rue Bayard, 6

1928

ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES

sur l'étude expérimentale

de la

FIÈVRE APHTEUSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS en 1928

PAR

Georges MABILAIS

Né à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine), le 17 février 1876

ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES sur l'étude expérimentale

DE LA

FIÈVRE APHTEUSE

JURY	{	<i>Président.</i>	M. A. LEMIERRE, professeur à la Faculté de Médecine.
		<i>Assesseurs</i>	M. H. VALLÉE, professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
			M. L. PANISSET, professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

TOULOUSE

IMPRIMERIE OUVRIÈRE

6, Rue Bayard, 6

1928

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, inspecteur général honoraire des Ecoles vétérinaires; P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; zoologie.....	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.....	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique.....	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies.....	PETIT.
Zootecnie et économie rurale.....	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale..	{ DECHAMBRE. HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale...	
	VERGE.

AGRÉGÉS

M. LESBOUYRIES.

M. VERGE.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER.

MM. MONVOISIN.

LESBOUYRIES.

MOUSSU (R.).

M. VERGE.



La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MONSIEUR A. LEMIERRE

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de respectueuse gratitude pour avoir accepté la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

INTRODUCTION

Chargé par le Gouvernement du Chili d'étudier en Europe les derniers progrès réalisés en matière de fièvre aphteuse, il m'est apparu que la meilleure justification de la confiance dont j'ai été honoré était la présentation en une thèse de doctorat vétérinaire des études entreprises.

Les documents présentés ici ont été puisés dans des laboratoires qui se consacrent d'une manière presque exclusive à l'étude de cette maladie.

A Alfort, au « Laboratoire National des Recherches du Ministère de l'Agriculture », où j'ai reçu de la part de son directeur, M. le professeur Vallée, et de ses collaborateurs, cet accueil empressé, ce concours bienveillant et cordial qui en rend la fréquentation si agréable.

En Angleterre, tant à l'Institut Lister qu'à Weybridge et à Pirbright, les chercheurs qui dans ces établissements se dédient à soulever le voile derrière lequel la fièvre aphteuse cèle encore ses derniers secrets, ont bien voulu, eux aussi, m'initier à leurs méthodes d'études et me faire participer à leurs travaux.

Comme on le verra au cours de la lecture de ce travail, des faits et des méthodes inédites m'ont été communiqués.

Je confesse que l'on y trouvera peu de documents sensationnellement neufs, je m'en excuse, dans un sujet aussi fouillé que la fièvre aphteuse, l'originalité est plutôt malaisée.

J'aurai cependant la satisfaction d'avoir rempli ma tâche, si sa lecture peut être de quelque utilité aux nombreux chercheurs qui, de toutes parts, s'efforcent d'en élucider le mystère.

Intérêt qui justifie l'étude de la maladie

Il n'est peut-être pas indifférent, au seuil de cette thèse, d'attirer l'attention sur l'intérêt qui s'attache pour l'avenir de l'élevage, à la solution pratique du problème de la fièvre aphteuse et d'en montrer la haute portée économique.

Eminemment contagieuse, si cette affection n'est pas redoutable par la mortalité relativement peu élevée qu'elle détermine, elle le devient par le fait qu'au cours des épidémies bien peu des animaux réceptifs échappent à ses atteintes. Reproducteurs, bœufs de travail, animaux à l'engrais, vaches laitières dans l'espèce bovine; géniteurs des espèces ovines et porcines, sans compter tous les jeunes toujours impitoyablement et sévèrement frappés. Peu de maladies offrent une morbidité aussi élevée. Si dans les pays à élevage intensif où les exploitations comptent en général peu de sujets et où ceux-ci sont susceptibles de recevoir des soins individuels éclairés, la mortalité est peu élevée et les conséquences de la panzootie modérément graves, il n'en est pas toujours ainsi. Dans les contrées où les modes particuliers de l'exploitation agricole ne permettent pas d'apporter aux malades toute l'attention que leur état réclame, les complications sur les onglons et les mamelles élèvent parfois singulièrement le taux des pertes.

En manière d'illustration nous voulons citer à cette occasion une observation qui nous est personnelle.

Au Chili, où nous exerçons la médecine, les domaines agricoles sont immenses et l'élevage s'y fait d'une manière presque exclusive suivant le mode extensif. Les animaux passent toute leur existence à la prairie, sauf cependant les vaches laitières qui séjournent temporairement dans des étables aménagées à l'imitation des locaux hollandais destinés à cet usage.

En raison de la pénurie du personnel, celles-ci sont en nombre trop élevé pour recevoir en cas de maladie des soins appropriés, le traitement général étant d'autre part fort négligé.

En 1920, au cours d'une recrudescence de la fièvre aphteuse, qui depuis 1910 sévit à l'état endémique dans le pays, nous fûmes appelé par un éleveur des environs de Santiago pour visiter sa laiterie où l'épidémie avait éclaté un mois auparavant.

Des cent vingt-cinq sujets qui la composaient, tous présentaient des lésions graves de mammites suppurées, gangrenées, conséquences du manque d'hygiène générale et de l'usage intempestif de tubes trayeurs utilisés dans des conditions déplorables.

L'état des malades nous apparut tellement grave que nous déclarâmes notre incompétence et déclinâmes toute responsabilité. Nos craintes étaient parfaitement justifiées. Ayant eu l'occasion de rencontrer l'intéressé quelques mois plus tard, nous sûmes par lui qu'il avait dû se résigner à sacrifier tous ses animaux. Les exemples de ce genre ne sont pas rares et nous pourrions aisément les multiplier. D'autre part, les complications du côté des tissus ongulés, chez les sujets élevés à la prairie sur des terrains périodiquement irrigués sont fréquentes et parfois des plus sévères et les pertes nées de ce fait importantes.

Comme corollaire de cette situation déplorable, l'on note chez certains éleveurs un découragement profond, qui les fait redouter cette désastreuse maladie au point de les inciter à renoncer aux aléas de l'industrie laitière.

Nos confrères du Sud Amérique, du Sud Afrique et de l'Australie seraient, nous en sommes convaincus, en mesure de citer des exemples analogues à celui que nous avons relaté.

Nocard et Leclainche, dans leur traité classique, insistent sur les conséquences pécuniaires sérieuses qui marquent l'évolution de la maladie.

Monsarrat, dans son rapport annuel, évalue à près de vingt et un millions les pertes subies par les éleveurs du

département du Nord, au cours de l'année 1926, du seul fait de la fièvre aphteuse.

La crainte de la maladie est telle dans certains pays, que les services sanitaires pour s'en libérer n'hésitent pas à avoir recours à des mesures d'extrême rigueur. En Angleterre, aux Etats-Unis, le *stamping out*, qui signifie l'abatage en masse des malades et des contaminés est appliqué immédiatement et sans pitié. Celui-ci se complète par la mise en application d'une foule de mesures lourdement onéreuses pour les finances publiques, restrictives de la liberté du commerce et même de la liberté individuelle.

Il est aisé de comprendre toute la sagesse des règlements sanitaires quand on réfléchit à la mortalité chez les jeunes, aux avortements, à la baisse de poids des animaux à l'engrais, à la perte de travail, aux troubles de la sécrétion lactée, en dehors d'une foule de complications qui aggravent encore le problème. C'est pour toutes ces raisons que la fièvre aphteuse constitue un fléau économique qui pèse lourdement sur l'agriculture.

Pour l'éliminer, les pouvoirs publics, le monde agricole ont confié aux médecins les plus éminents, aux vétérinaires les plus distingués, la tâche ingrate et décevante de débrouiller l'inextricable écheveau que constitue l'étude de cette maladie.

Tous se sont mis à l'œuvre avec une ferveur et une foi qui mérite tous les éloges et qui est digne de tous les succès. Et pourtant, malgré l'apport de faits d'importance capitale, la solution heureuse, celle d'un traitement pratique, facile, économique, apparaît encore lointaine.

Difficultés qui se présentent à l'investigateur qui cherche à résoudre les inconnus de la fièvre aphteuse.

Un certain nombre de faits dominent l'immense point d'interrogation que constitue l'étude de cette affection; nous allons énumérer les principaux, qu'il importe de rappeler au début de ce travail :

1° Agent causal inconnu, virus invisible, filtrable, classé dans la catégorie des ultra-microbes;

2° Impossibilité de le cultiver et de le colorer;

3° Aucune méthode ne permet de le mettre en évidence, hormis l'inoculation aux animaux sensibles;

4° Pluralité des virus;

5° Difficultés de sa conservation dans les conditions habituelles du laboratoire;

6° Nécessité pour l'obtention de résultats valides d'opérer sur les grands animaux naturellement réceptifs et sur un grand nombre, ce qui, en raison de leur coût élevé, rend ces expériences presque prohibitives;

7° Le caractère éminemment contagieux oblige à l'isolement rigoureux des sujets d'expérience inoculés et au concours d'un personnel nombreux et discipliné. Ces deux desiderata sont difficiles à réaliser. La question se complique encore dans les pays indemnes, du danger de l'extension de la maladie à l'extérieur;

8° Les résultats obtenus sur les petits animaux, le cobaye en particulier, n'ont de valeur qu'après leur confirmation sur ceux de la ferme.

Comme on peut en juger par cette énumération incomplète, ces facteurs sont multiples et complexes; encore n'est-il point tenu compte de l'obscurité qui entoure encore aujourd'hui, en dépit des acquisitions récentes, la question de l'immunité. Tandis que chez certains organismes, celle qui suit l'évolution naturelle de la maladie ou l'inoculation infectante positive est

solide, stable, presque absolue, défiant les contaminations les plus sévères, dans d'autres cas, elle est brève, inconstante, fragile. Pour ne citer qu'un fait qui plus que tout autre peut-être illustre la matière, disons que beaucoup de chercheurs ont pu réinfecter avec le même virus des sujets hyper-immunisés. La démonstration expérimentale faite en 1922 par Vallée et Carré de deux virus identiques en leurs caractères généraux, mais entièrement dissemblables quant à leurs propriétés immunisantes, ne résoud qu'une partie des difficultés. Elle laisse inexplicée la constatation tant de fois rapportée de la possibilité, vers le déclin des épidémies aphteuses, de promener impunément des animaux provenant de contrées où l'affection a sévi, dans des régions encore infectées.

Ce fait d'observation classique peut souffrir trois explications : ou l'agent virulent s'est modifié et a perdu partiellement son caractère contagieux, ou les animaux ont acquis l'état réfractaire contre plusieurs virus, à moins que l'on ne soit toujours en présence du même, supposition peu fondée.

Peut-être est-il possible d'invoquer, ainsi que l'on fait certains auteurs, une immunité de groupe, à la faveur de laquelle les organismes deviendraient partiellement réfractaires à plusieurs virus.

Quoi qu'il en soit, nos connaissances présentes demeurent insuffisantes pour jeter une entière clarté sur les multiples phénomènes encore inexplicés de la fièvre aphteuse.

L'Expérimentation dans la Fièvre Aphteuse

Les deux facteurs primordiaux :

- 1° Le virus; les produits virulents;
- 2° Les animaux réceptifs.

1. Le virus. Sa nature

En 1919, quand la guerre mondiale prit fin et que les relations commerciales entre les pays d'Europe reprirent leur ancienne activité, la fièvre aphteuse éclata de toutes parts et s'étendit rapidement.

En présence des plaintes véhémentes du public agricole, les pouvoirs publics s'émurent. En France, en Allemagne, en Angleterre, les laboratoires spéciaux se remirent à l'œuvre avec ardeur pour compléter les acquisitions faites avant la guerre.

Les travaux publiés à son sujet depuis lors sont innombrables, la littérature, si dense et si touffue, qu'une thèse de la nature de celle-ci ne saurait avoir la prétention d'en faire une analyse détaillée, ni même de les mentionner tous. Parmi la pléiade des chercheurs, des noms reviennent sans cesse, ce sont ceux de Löffler et Frosch, de Roux, Nocard, Vallée et Carré, maîtres éminents qui ont jalonné de leurs découvertes la voie ardue et malaisée qui doit nous mettre en possession de la clef de l'énigme toujours posée.

Tous les ouvrages classiques énumèrent longuement le fruit de leurs patientes recherches, et il sera aisé au lecteur de s'y reporter; d'ailleurs, au cours des chapitres qui composent cette étude, les principaux seront relevés et commentés.

Filtrabilité du virus. — En 1898, Löffler et Frosch, en cherchant à contrôler les travaux de Siegel et Bussenius, qui attribuaient la maladie à une bactérie rencontrée par eux dans la lymphe vésiculaire des aphtes, démontrèrent la non spécificité de cet agent, ainsi que celles des nombreux microbes et parasites décrits par les investigateurs qui avaient étudié plus particulièrement le côté bactériologique de la question.

De même que Pasteur réduisit à néant, à l'aide d'expériences d'une magistrale simplicité, la théorie de la génération spontanée, ainsi Löffler et Frosch, grâce à une méthode hautement scientifique, démontrèrent la filtrabilité de l'agent aphteux, créant ainsi la classe des ultra-microbes. L'expérience des auteurs allemands consiste à diluer dans trente-neuf parties d'eau le liquide des aphtes et à le filtrer deux ou trois fois sur bougie Berkefeld N.

Le liquide filtré inoculé aux animaux sensibles reproduit la maladie. La preuve de sa stérilité microbienne est réalisée par l'addition au liquide virulent d'une culture de *bacillus fluorescens*, qui doit être retenue par le filtre. C'est le premier exemple dans la science, de la mise en évidence d'un virus filtrant comme agent d'une maladie des animaux.

Il doit s'agir d'un germe et non d'une toxine, car la filtration du liquide à travers le filtre Kitasato, à pores très fins qui laisse passer cette dernière et retient le germe, donne un liquide qui injecté même à forte dose est impuissant à reproduire la maladie.

Les auteurs allemands furent dans l'impossibilité de démontrer l'existence d'un agent microbien dans le filtrat, soit par la coloration, soit par la culture. Mentionnons ici le fait que filtrabilité, invisibilité et culture ne sont pas termes synonymes. Noguchi a pu cultiver et colorer le « *Leptospira icteroides* » de la fièvre jaune, Nocard et Roux cultiver l'agent de la péripneumonie des bovidés, Bordet et Dujardin-Beaumetz le colorer; Bridré et Donatien, cultiver le virus de l'agalaxie contagieuse de la brebis et de la chèvre. Quoique des doutes existent encore au sujet de la visibilité du virus de la rage, on est en droit de penser que la méthode de Manouelian le

met en évidence. Or, tous ces agents traversent les bougies filtrantes. Certaines formes du bacille tuberculeux sont aussi filtrables.

Dans certains laboratoires et tout particulièrement à l'Institut Lister de Londres, l'on a recours à la filtration des produits virulents aphteux pour leur purification. Pour l'emploi judicieux de la méthode, des faits d'ordre général doivent être rappelés. Les liquides à filtrer doivent être convenablement dilués sous peine de voir l'albumine colmater la bougie; l'on opérera, soit par aspiration, soit par pression; dans ce dernier cas, celle-ci sera faible et la filtration rapide, pour éviter la multiplication des germes dans les pores du filtre et leur passage dans le filtrat. Pour plus de sécurité l'on peut ajouter au liquide à filtrer un microbe assez fin et rapidement cultivable, qui ne doit pas traverser le filtre. L'on utilise habituellement le microbe du choléra des poules et le « *bacillus prodigiosus* »; un ensemencement du filtrat donne toute garantie à ce sujet.

En bactériologie, on utilise les bougies Chamberland F et B (les premières sont les plus perméables), ou celles sans embase numérotées de 1 à 10, cette dernière ayant les pores les plus tenus. Les trois premiers numéros servent à la filtration des virus dits filtrants. Les filtres Berkefeld N et V, en terre d'infusoires sont excellents, de nettoyage facile, mais d'une grande fragilité; le filtre Maudler possède les qualités du Berkefeld et a l'avantage d'être robuste; les filtres Chamberland s'obstruent aisément et leur régénération est laborieuse. A l'Institut Lister on a donné la préférence au filtre d'amiante Seitz, qui présente sur les autres la supériorité de ne servir qu'une seule fois. Si l'on se sert de la bougie Chamberland, l'on en fera un essai préalable. On la plonge dans l'eau et l'on y insuffle de l'air au moyen d'une soufflerie; si de multiples bulles d'air s'échappent d'un même point, la bougie est fissurée et inutilisable. Leur nettoyage se fera par ébullition durant une demi-heure dans une solution de carbonate de soude à 2 %; on les fera ensuite bouillir plusieurs fois dans de l'eau pure. La génération est possible dans le four à flamber. Durant la filtration on prendra soin de ne pas dépasser la pression de

40 millimètres de mercure. La quantité de liquide à filtrer n'excèdera pas 50 centimètres cubes.

La convenance de la filtration des liquides virulents apparaît évidente si l'on veut attribuer au virus seul la part qui lui revient; une conclusion ferme paraît difficile avec un virus impur.

Les produits impossibles à récolter purement et pour lesquels la filtration est une nécessité sont la lymphe et les épithéliums vésiculaires. Le sang recueilli avec les précautions aseptiques habituelles, au cours des poussées fébriles de la période pré-éruptive, peut être considéré comme bactériologiquement pur et utilisé tel quel. La lymphe sera prélevée à la pipette, dans les vésicules, autant que possible quelques heures avant leur ouverture présumée, et mélangée à un milieu conservateur dans des conditions adéquates. L'épithélium buccal et les lambeaux épidermiques seront récoltés à l'aide des ciseaux et des pinces, exactement pesés, découpés finement aux ciseaux, et pulvérisés dans un mortier stérilisé avec du sable stérile et une faible quantité d'une solution phosphatée. Celle-ci y est ajoutée graduellement jusqu'à compléter la quantité convenable. La masse est alors jetée sur un filtre de papier et le liquide soumis à l'action définitive du filtre Seitz. Le filtrat est conservé à la chambre froide entre $\pm 5^{\circ}$ C. jusqu'au moment de son utilisation.

Technique de la récolte de la lymphe vésiculaire de la région tarsienne du cobaye. — Pour ce faire, l'on utilise une aiguille de 3 centimètres de longueur environ, que l'on fait pénétrer sous l'épiderme, de manière à collecter toute la lymphe exsudée. Au moyen d'une pipette à tétine, elle est récoltée et déposée dans un tube contenant en quantité connue une solution phosphatée potassique Ph. 7, 6. La récolte terminée, on note par différence avec la pipette graduée au dixième, la quantité de lymphe fournie et l'on complète avec la solution phosphatée, de façon à obtenir une dilution au cinquantième. On agite légèrement le tube pour assurer l'intimité de mélange et l'on filtre au Seitz comme ci-dessus.

Nature du virus. — La nature intime du virus de la fièvre aphteuse demeure encore mystérieuse; pour quelques auteurs, il doit être classé parmi les microbes; d'autres, au contraire, pensent que ses propriétés le rapprochent des enzymes ou ferments solubles. Par sa rapide diffusion, son transport à longue distance, sa résistance à la dessiccation et au froid, ses qualités antigéniques, la faillite des agents chimiothérapiques dirigés contre lui, la hâtive guérison des lésions qu'il détermine, il se rapproche des agents microbiens connus. Il s'en différencie, au contraire, par sa filtrabilité, par l'impossibilité de le cultiver et de le colorer, par sa résistance marquée à certains agents qui tuent rapidement les microbes, tels le chloroforme, l'alcool, l'éther. Notons, en outre, l'échec des tentatives de centrifugation dans un but de concentration. Pour ces raisons, il présente des analogies marquées avec l'agent de la mosaïque du tabac, étudiée par Beijerinck et Iwanowsky et considérée par le premier de ces auteurs comme un véritable *contagium vivum fluidum*, principe vivant sans forme, susceptible de se multiplier rapidement et de se propager à distance, actif, même à des dilutions extrêmes.

Depuis les travaux que nous venons de mentionner, Peter Olitzky (1925) est parvenu à cultiver le virus de la mosaïque du tabac et de la tomate. Il emploie un milieu spécial à base d'extraits de pousses jeunes de tabac et de tomate. Il a réussi à reproduire la maladie par inoculation avec la 9^e culture de passage. Quoi qu'il en soit, la question reste ouverte, le succès obtenu par Olitzky ne la tranche pas, car si l'agent cultivé par lui donne des colonies visibles, il reste toujours imperceptible au microscope. Souhaitons que dans un avenir proche les laboratoires lui donnent une réponse satisfaisante. Il semble que les expériences si intéressantes de diffusibilité du virus rabique réalisées par Nitoch (1904), et reprises en 1913 par D. W. Poor, et Edna Steinhard, pourraient être tentées avec le virus aphteux et seraient susceptibles d'apporter au débat un élément de la plus haute importance au sujet de sa nature propre. A notre connaissance, rien n'a encore été fait dans ce

sens et pourtant un certain nombre de propriétés rapprochent ces deux virus filtrables. Quoique la transmission de la rage s'effectue suivant des modes qui la différencient nettement de la fièvre aphteuse.

Culture du virus

Quoique l'obtention d'une culture de l'agent aphteux ne représente pas la clef de voûte du problème de la fièvre aphteuse, il apparaît que la satisfaction de ce desideratum constituera un facteur important vers la solution définitive.

A mener cette tâche à bien beaucoup d'investigateurs ont consacré de longues et patientes études.

Dès 1865, lors du deuxième Congrès International Vétérinaire, qui tenait ses assises à Vienne, Hadinger signale avoir trouvé dans le contenu des vésicules aphteuses un champignon microscopique ressemblant à *oïdium albicans*, du muquet des enfants.

Fleming (1869), Spinola (1870), mentionnent un agent de nature microbienne ou parasitaire ressemblant à celui de Hadinger. Binder (1869-70) rencontre dans le revêtement des vésicules aphteuses une spore de champignon qu'il dénomme « *Tilletia aphtogènes* » ; cultivée dans le lait, elle reproduit une sorte de streptocoque.

En 1870, Rivolta annonce avoir isolé et cultivé des microcoques. Leur inoculation aux animaux sensibles reproduit la maladie, et ceux-ci, mis en contact avec des animaux affectés de fièvre aphteuse, échappent à la contagion. Ce germe est retrouvé par Kitt, en 1883, ainsi que par Nosotti, qui le baptise *micrococcus aphtosus*. En 1885, ce dernier en reprend l'étude. Il le retrouve à l'état de pureté dans les vésicules nouvellement formées. Il le cultive à 38° dans l'humeur aqueuse et le liquide amniotique. L'inoculation sous-cutanée donne une fièvre aphteuse bénigne et l'immunité. Moretti et Klein, en 1886, confirment ces données. En 1892, Schottelius isole un streptocoque, que la même année Behla retrouve à son tour.

En 1897, Siegel et Bussenius mettent en évidence chez l'homme et les animaux atteints de fièvre aphteuse une bac-

lérie qu'ils déclarent apte à reproduire la maladie. Ils l'appellent « *cytoryctes aphtarum* ».

Babès et Broca, en 1897, signalent les différences qui séparent la maladie consécutive à l'inoculation du bacille de Siegel et la fièvre aphteuse spontanée. En 1911, cet auteur isole du sang d'animaux à la période fébrile un microcoque. Il cultive en deux, quatre semaines, sur un milieu à base de sang aphteux. Cet agent, dit l'auteur, traverse la bougie Berkefeld. Des pores infectés par ingestion présentent des lésions buccales et cutanées et contaminent d'autres animaux placés en contact avec eux. En 1911, Nicolaus retrouve dans le sang le *cytoryctes* de Siegel.

Il en obtient une culture pure par l'ensemencement du sang de la jugulaire. Niessen, en 1912, isole une *micetozoa*, qu'il considère comme l'agent spécifique de l'infection.

Terni ne peut retrouver le microbe de Siegel. Pour lui, l'agent décrit par l'auteur allemand est un staphylocoque pyogène.

Les expériences de Pfeiffer, en 1913, le conduisent à confirmer la découverte de Siegel. Cependant, Wehrle et Zwick, en 1913, à la suite d'expériences de contrôle effectuées à l'Institut Impérial de Santé de Berlin, nient formellement toute valeur spécifique à l'agent décrit et cultivé par Siegel.

Knutt, en 1911, déclare que dans le sang des bovins aphteux, il est impossible de trouver durant la période algide aucun flagellé cultivable.

Terni, en 1908, déclare avoir vu dans les lésions aphteuses des corpuscules et des granulations éosinophiles. Ces mêmes éléments avaient été trouvés dans les pustules de la vaccine et les lésions d'autres maladies à caractère exanthématique. Il dit que leur multiplication suit le cours de la fièvre aphteuse. Ces corpuscules existent dans la lymphe, le sérum et les liquides filtrés sur bougie Berkefeld. L'auteur est d'avis que les corpuscules décrits dans la variole, le cow-pox et le *molluscum contagiosum* ne sont que des particules colloïdales sans importance étiogénique.

Betegh est dans l'impossibilité de retrouver dans le sang le *cytoryctes* de Siegel.

Il signale qu'il existe dans le liquide des vésicules non ouvertes, de fins corpuscules arrondis ou ovoïdes, mobiles réfringents. Il les retrouve dans les leucocytes et les colore au Giemsa. Kallert rencontre ces mêmes corpuscules et leur refuse toute relation avec la fièvre aphteuse. D'après lui, ces éléments peuvent être mis en évidence même dans les liquides normaux.

Le moins qu'on puisse dire de la série de recherches que nous venons d'énumérer, c'est qu'elles sont confuses et contradictoires, aucune ne paraît devoir entraîner la conviction.

Recherches de Dahmen et Frosch. — Au contraire, les laborieuses tentatives de Dahmen et Frosch, que nous allons examiner maintenant semblaient devoir réunir tous les suffrages. Les expériences de contrôle, ainsi que nous allons le voir, n'ont pas permis de confirmer cet espoir. Elles furent précédées de celles de Titze qui annonçait, en 1922, avoir réussi à cultiver le fuyant virus. Gush, de son côté, en 1924, déclarait que ses essais de culture avaient été couronnés de succès. Les expériences de Löffler et Frosch effectuées en 1897 avaient établi de manière irréfutable la filtrabilité du virus.

Ce fait avait été confirmé par tous les laboratoires qui se dédient à l'étude de la fièvre aphteuse.

Comme conséquence logique, c'était dans le sens d'un agent ultra-microscopique que les recherches devaient être dirigées.

Le 7 avril 1924, les professeurs Frosch et Dahmen annonçaient qu'après de multiples tentatives ils avaient réussi à cultiver le virus aphteux dans un milieu spécial, et à le photographier à l'aide de rayons ultra-violets. L'inoculation de la vingt-troisième culture avait reproduit la maladie. Ils proposaient d'appeler l'agent infectieux « *Löffleria nevermanii* », en l'honneur du célèbre bactériologiste.

Les matériaux virulents utilisés dans leurs recherches provenaient du cobaye et leur avaient été fournis par Waldmann. L'échec de leurs premiers essais les avait conduits à penser que les tissus virulents contenaient peut-être une substance empêchante sécrétée par l'organisme. Ils s'attachèrent à la

séparer du virus par la centrifugation rapide, prolongée pendant une heure et demie et deux heures. L'ensemencement du produit centrifugé montrait le développement de très fines colonies se reproduisant par repiquage.

Leur technique était la suivante : la lymphe provenant de lésions primaires du cobaye était diluée, filtrée, centrifugée et ensemencée en surface. Le milieu de culture était le bouillon Martin, additionné de 25 à 30 % de sérum de cheval et de 3 % de gélose, le Ph 7, 8. Les tubes ensemencés étaient placés à la température de 34°. Après neuf à dix jours, de minuscules colonies transparentes apparaissaient à la surface du milieu. Les repiquages donnaient des cultures de plus en plus vigoureuses, les colonies devenant nettement visibles à l'œil nu.

Les expériences de Frosch et Dahmen ont été répétées de tous côtés et aucun investigateur ne les a confirmées, quoique s'entourant des plus scrupuleuses précautions et en suivant au pied de la lettre leurs indications.

Travaux de la Commission anglaise. — Les travailleurs de Weybridge ont cherché à contrôler les résultats annoncés par les auteurs allemands. Les produits virulents ensemencés provenaient de lésions primaires du cobaye inoculé dans la région tarsienne.

La lymphe récoltée dix-huit à vingt-quatre heures après l'inoculation virulente, était diluée dans cinquante à cent fois son poids de solution physiologique et filtrée sur bougie Berkefeld N, où le filtre d'amiante Seitz. Pour la filtration, les investigateurs s'entourèrent de toutes les précautions désirables. Il fut tenu compte du fait que le filtre arrête une partie des éléments virulents, que, d'autre part, les cellules en retiennent une grande part quand on s'adresse aux épithéliums. La quantité de liquide filtré ne dépassait pas 20 centimètres cubes, et la perméabilité du filtre était ensuite contrôlée à l'aide d'une culture de choléra des poules. Aussi minutieusement conduites, les expériences échappaient aux critiques les plus sévères. Aussi doit-on admettre comme entièrement fondés les résultats obtenus. Or, sauf deux expériences qualifiées douteuses, toutes les autres furent franchement négatives.

En présence de cet échec, et convaincus de l'inutilité d'efforts poursuivis dans ce sens, les investigateurs jugèrent plus profitable d'étudier l'influence de différents facteurs sur la vitalité du virus. Ils firent alors varier les conditions de l'expérience. Et, tout d'abord, la pression de l'oxygène dans les tubes ensemencés. Ceux-ci furent traités comme dans les expériences antérieures, avec cette différence que quelques-uns furent capuchonnés et les autres pas. Les dimensions de ces tubes étaient de $15 \times 1,6$ cent. D'autres de 13×1 cent. furent aussi ensemencés et capuchonnés. Tous furent placés à l'étuve à 34° . Les inoculations faites au cobaye le septième jour montrèrent ou que le virus était mort ou en quantité insuffisante pour déterminer l'infection. La même souche de virus ensemencée d'identique manière, mais placée entre $4-7^{\circ}$ C., se révéla virulente après vingt-sept jours.

Les recherches furent ensuite entreprises dans une autre voie. Le virus fut ensemencé dans le sac embryonnaire d'œufs de poule en incubation depuis quatre à cinq jours. Les uns furent placés à 34° , les autres à 40° C. Les résultats enregistrés furent uniformément négatifs.

Centrifugation du virus. — Dans les essais l'on utilisa la lymphé vésiculaire de cobayes inoculés vingt-quatre heures avant. Elle fut diluée dans la solution physiologique à 1-50, 1-100, 1-750 et 1-1.000. Ces dilutions furent centrifugées une heure et demie à la vitesse de quatre mille tours par minute. Les résultats de la centrifugation méritent l'épithète d'énigmatiques, car si dans certains cas la partie inférieure du liquide fut trouvée plus virulente que la supérieure, le contraire aussi advint, interdisant ainsi toute déduction. Quand le virus fut mélangé avec une solution de chlorure de sodium hypertonique (2,5 % au lieu de 0,85), les résultats furent également inconstants. Cependant, au cours de ces recherches, des faits intéressants furent mis à jour. C'est ainsi que les investigateurs constatèrent que les soi-disant colonies apparaissaient non seulement dans les tubes ensemencés avec le virus aphteux, mais aussi dans ceux ayant reçu du virus tué,

la solution saline stérile, et même chez ceux qui n'avaient été qu'effleurés avec le fil de platine stérile (1).

L'inoculation au cobaye de ces apparences culturelles échoua dans tous les cas, ruinant ainsi les conceptions des chercheurs berlinois.

D'autres essais furent tentés avec des milieux solides et liquides; bouillon additionné de sérum de cheval, de mouton et de lapin; de fluide séreux, d'acides aminés, de tissus embryonnaires ou de leurs extraits. D'autres épreuves furent aussi réalisées avec la solution conservatrice de Locke (employée en physiologie), contenant du sérum normal, dans le sang de cobaye prélevé à la période maxima d'infectivité.

Les investigateurs anglais ne purent marquer aucun résultat positif.

Cependant, en présence des affirmations de Dahmen, qui persistait à déclarer que les échecs des inoculations étaient le fait d'une perte de virulence de l'agent infectieux, la Commission anglaise entreprit de nouvelles expériences.

Le milieu employé dans ce but à l'Institut Lister a été la solution phosphatée M/50, de Ph, 7, 6. Elle s'est montrée invariablement favorable à la survie du virus dans les conditions qui lui sont ordinairement préjudiciables, comme la température de 37°, par exemple. Le virus fut ajouté à ce milieu dans des proportions convenables et l'action de différentes substances essayée. L'addition de la solution de peptone à 1 % en quantité égale à la solution phosphatée M/25 n'eut aucune influence sur la survie du virus à la température de 37°. Le plasma citraté de cobaye, les extraits d'embryon furent sans effet utile. Différents sérums ajoutés même après chauffage à 65° C. eurent une action nocive sur la vitalité du virus. Alors qu'il mourait en dix-neuf et vingt-deux heures dans le sérum seul (Ph, 7, 6) à 37°; dans le mélange sérum et tissus embryonnaires de fœtus de cobaye (région tarsienne), la survie était prolongée pendant quatre-vingt-quatorze heures. Des fragments de pomme de terre crue donnèrent enfin un résultat

(1) Des faits de la même nature ont été constatés par Carré au cours de ses études sur le virus de la maladie des chiens.

favorable. La Commission n'a pas pu préciser le mode d'action des tissus végétaux et animaux sur le virus.

L'addition de trypsine à 50 % de sérum Ph. 7, 6 prolongea la survie; cette action fut attribuée à la digestion des protéines du sérum par la trypsine. Le chauffage du sérum à 65°, en détruisant son pouvoir anti-tryptique, n'améliora pas les conditions de culture. Les inoculations montrèrent que dans aucun cas il n'y avait augmentation de la virulence. Les réensemencements effectués au cours de l'expérience pour déceler la croissance de l'agent infectieux donnèrent également des résultats négatifs. La conclusion suivante peut donc être formulée : il y a survie mais non culture. L'idée que celle-ci pouvait se produire après un long séjour à l'étuve n'a pas été confirmée. La peau de la région tarsienne du cobaye prélevée six heures après l'inoculation et placée dans différents milieux favorables de Ph. 7, 6-7, 8 à 37° C. ne favorise pas davantage la multiplication de l'agent infectieux. Celle-ci n'est pas non plus avantagée quand le germe est mis en symbiose avec des microbes comme *B. coli*, *B. subtilis* ou le staphylocoque blanc. Notons que toutes ces expériences ont été soigneusement et minutieusement contrôlées.

Ainsi les multiples et ingénieuses expériences de la Commission anglaise, non seulement n'ont pas conduit à la confirmation des faits avancés par Dahmen et Frosch, mais elles n'ont pas davantage permis de trouver un milieu qui permette la conservation du virus à la température de 37° C. qui lui est si préjudiciable.

Les sources du virus

La connaissance des sources du virus en ce qui regarde la qualité et la quantité est de la plus haute importance pour l'étude de la maladie. La question de la qualité mérite surtout de retenir l'attention et l'on peut affirmer d'ores et déjà que dans l'immunisation, le titrage du virus est une nécessité primordiale; son étude attentive aidera la solution définitive. Chez l'animal apteux, l'élément virulent n'est pas également

réparti dans tout l'organisme, il se concentre dans la lymphe et les épithéliums des vésicules; dans le torrent circulatoire pendant la période pré-éruptive.

Déjà, au cours de leurs travaux mémorables, Löffler et Frosch avaient rendu compte de la virulence du sang, la signalant comme une source infidèle et irrégulière. Ce sont les belles recherches de Cosco et Aguzzi qui ont surtout fixé nos idées sur ce point. Ces auteurs ont suivi l'évolution de la virulence de ce milieu et montré que celle-ci apparaît au cours des poussées fébriles ou les précède.

C'est un fait admis aujourd'hui par tous les auteurs que l'épithélium vésiculaire, ainsi que l'ont montré Roux, Nocard, Carré et Vallée, est beaucoup plus actif que la lymphe.

L'activité de ces éléments est à son maximum lorsque la vésicule a acquis son complet développement; elle s'éteint très rapidement au point que chez certains sujets on a pu constater sa complète disparition au bout de quatre ou cinq jours. Notons que cette épuration ne saurait être érigée en règle absolue.

En ce qui concerne le sang dont la virulence passagère est bien inférieure à celle de la lymphe et des épithéliums, ses composants ne sont pas actifs au même degré. La défibrination n'en modifie pas les qualités infectieuses. Si on le centrifuge, il est aisé de contrôler que les huit dixièmes de son activité sont fonction du *sérum*. Les résultats suivants obtenus avec le sang de cobaye permettront de fixer ces points :

Sang laqué complet inoculé à 1-800 +; 1-1.200 —.

» » défibriné » 1-800 +; 1-1.200 —.

Sérum inoculé à..... 1-800 +; 1-1.600 —.

Corpuscules inoculés à..... 1-200 —.

Vallée avait déjà attiré l'attention sur ces faits au Congrès International Vétérinaire de La Haye en 1909. Le *fluide vésiculaire* est parfois actif à des dilutions extrêmes, chez le bœuf et le cobaye, 1-5.000.000 et même 1-10.000.000.

Il importe de faire remarquer que cette activité est sujette à d'innombrables variations, de là les modalités cliniques de la maladie et l'intérêt qui s'attache au titrage des virus d'études si

L'on veut en tirer des déductions fermes. Alors que le liquide vésiculaire et les épithéliums sont en général très actifs mais impurs, le sang peut être récolté aseptiquement. Il constitue une source très abondante de virus. Malheureusement, d'après les expériences d'Alfort et de la Commission anglaise, sa richesse en virus est de huit cents à mille fois inférieure à celle des épithéliums.

Il y a convenance à expérimenter avec des produits purs. Pour ce faire, on apportera un grand soin à la récolte des éléments virulents. On les diluera dans la proportion convenable avec un liquide conservateur de Ph fixe, et on les filtrera sur bougie Chamberland, Berkefeld ou filtre Seitz. Dans une autre partie de ce travail nous avons mentionné les avantages et les inconvénients de ces divers appareils. Les filtrats seront ensemencés pour vérifier leur pureté bactériologique et conservés au frigorifique. Par excès de précaution on pourra juger des qualités du filtre utilisé à l'aide d'une culture de choléra aviaire qui devra être retenue. Les produits pourront aussi être directement gardés dans la chambre froide, dilués et filtrés au moment de leur emploi. Ne pas perdre de vue que la filtration, même pratiquée dans les meilleures conditions, diminue toujours l'activité des produits traités. Ne pas oublier non plus que tous ces éléments se dégradent progressivement et qu'ils perdent leur qualité virulente.

Brachmann a publié en 1925 les résultats d'expériences qui illustrent ce point particulier. Il prélève la lymphe vésiculaire du cobaye vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures après l'inoculation infectante et en précise la qualité par la détermination de la dose *minima active*. Celle-ci est fixée par la méthode des dilutions progressives et leur injection dans la région tarsienne. C'est la plus petite quantité qui, injectée dans ces conditions, produit dans les vingt-quatre heures une lésion locale non suivie de généralisation.

Brachmann montre que la lymphe atteint son maximum d'activité dix-huit à vingt-quatre heures après l'inoculation et qu'elle décline ensuite rapidement. Ces faits ont été confirmés par la Commission anglaise. Les passages en série par le cobaye donnent un virus d'une activité extraordinaire, espèce

de *virus fixe*, déterminant une lésion locale à la dilution de 1-10.000.000. Löffler avait montré, en 1898, que le contenu frais des vésicules spécifiques du bœuf donnait parfois la maladie à la dose de 1-5.000 c. c. L'inoculation de doses inférieures ne produisait pas régulièrement l'infection. En 1913-1914, il mentionne avoir obtenu un virus actif à la dose de 1-20.000 et parfois 1-100.000.

Modes de la contagion

Cette question qui domine la prophylaxie de la fièvre aphteuse, contient encore de nombreux points obscurs. La rapidité de la diffusion de la maladie à la période initiale, son transport à longue distance au mépris des barrières qui lui sont opposées, sont des phénomènes non encore clairement élucidés. N'avons-nous pas l'exemple patent de l'Angleterre, qui en dépit de la sévérité des précautions adoptées, est impuissante à éviter l'apparition périodique de foyers locaux d'infection dont elle ne se libère qu'au prix des plus onéreux sacrifices.

Et fait digne de remarque, il est exceptionnel que les services sanitaires parviennent à préciser le mode de pénétration de l'infection. Des différentes hypothèses émises : régime des vents, migration d'oiseaux, aucune ne paraît apporter une réponse satisfaisante. Mais une relation étroite existe entre l'évolution de la maladie sur le continent et son apparition en Angleterre. Les modes exacts de la transmission restent à déterminer. L'intense et rapide trafic international entre la Grande-Bretagne et les ports continentaux renferme sans doute la clef de l'énigme. Sur ce point particulier de la contagiosité des notions assez précises ont été établies. Elles ne réunissent cependant pas l'approbation unanime des chercheurs et ne sont pas toujours strictement d'accord avec les faits de l'observation.

C'est ainsi que d'après Lebaillly la contagion ne s'exerce qu'aux seules périodes d'incubation et d'invasion de la maladie et pendant un temps relativement court. Les sujets por-

teurs d'aphtes rupturées depuis quatre ou cinq jours sont inoffensifs et peuvent être impunément placés au milieu d'animaux sains. Ces constatations furent aussitôt confirmées par Vallée et Carré, qui les avaient faites eux aussi au cours de leurs recherches. Au début de la maladie, durant la phase septicémique, tous les *liquides et humeurs organiques* sont des vecteurs du germe et le contiennent à un degré de virulence exaltée; *lait, urine, excréments, salive, sécrétions nasales et oculaires* le répandent en abondance. Le fait est pratiquement démontré par l'infection des jeunes réalisée pendant la période prodromique, alors qu'aucun signe clinique n'est décelable chez leurs mères. Roux, Nocard, Vallée et Carré ont depuis longtemps signalé ces faits et en particulier la virulence de l'urine. Les essais pratiqués montrent que la salive perd rapidement sa virulence et que les tentatives d'aphtisation suivant la méthode dite du torchon n'ont toutes chances de réussir qu'autant que la salive est prélevée à la période initiale de la maladie. Dès 1899, Hecker avait cité le fait que dans une observation, deux jours après la rupture des aphtes, la salive s'était montrée inactive.

Leclainche rapporte des constatations semblables; soixante Lovins ne peuvent être infectés avec la salive de **leurs congénères** porteurs d'aphtes en voie de cicatrisation.

Les étables perdent aussi, en général, assez rapidement leurs propriétés infectieuses.

Lebailly a pu, sans réussir à les contaminer, introduire des sujets sains dans des étables infectées hébergeant encore des hôtes avec des aphtes au quatrième jour de leur évolution. Des observations inédites prouvent qu'il serait imprudent de généraliser cette conception. Il est indiscutable qu'en matière de fièvre aphteuse, comme en tant d'autres maladies, il existe des foyers de conservation de la maladie ou des porteurs de virus. Celui-ci s'entretient à l'état latent dans leurs organismes à la faveur des lésions non cicatrisées, point de départ possible d'une épidémie, lorsque disparaît l'immunité consécutive à une atteinte antérieure. Qui nous dit que le germe aphteux n'est pas susceptible de vivre en symbiose avec d'au-

tres agents, pathogènes ou non dans les lésions chroniques du poumon ou de l'intestin, si fréquentes chez les bovidés. L'introduction de sujets neufs, réceptifs, dans les étables abritant ces porteurs de virus pouvant suffire à déclancher l'épidémie, le germe morbide exaltant sa virulence par son passage à travers ces organismes.

La persistance du virus chez les animaux ou dans le milieu extérieur permet seule de concevoir la réapparition de la maladie qui évoluerait chez les animaux sensibles grâce à un concours de facteurs à déterminer : action du froid, d'infections passagères d'ordre microbien ou parasitaire, de disette alimentaire, d'un affaiblissement organique quelconque. Les circumfusa joueraient peut-être aussi en l'occurrence un rôle de capitale importance.

Les lésions persistantes des onglons, comme suites de la maladie, ont été regardées par beaucoup d'auteurs et de praticiens comme recélant pendant longtemps l'agent virulent. Ce que nous savons du peu de résistance du virus aux causes extérieures de destruction ne permet guère d'envisager une autre hypothèse. Cependant, des recherches inédites, poursuivies à Alfort en commun par la Commission Nord américaine d'études de la fièvre aphteuse, les professeurs Bürgi et Vallée n'ont pas permis de démontrer l'existence de porteurs de germes chez des bovins considérés comme tels.

L'épidémiologie nous enseigne qu'en Europe l'affection vient toujours de l'est, de ces régions où le mode d'élevage extensif ou pastoral est encore en honneur et où l'indifférence en matière de traitement est souvent la règle.

Dans ces pays, l'affection sévit à l'état endémique, faisant de temps à autre des poussées, des recrudescences, à la faveur desquelles elle envahit les pays voisins et par reptation toute l'Europe, où les animaux sensibles, en plein état de réceptivité, constituent des proies faciles. Dans les pays civilisés, la maladie s'éteint progressivement par suite de l'établissement de l'immunité et la mise en action des moyens de défense. Mais ce résultat heureux n'est obtenu que progressivement, au prix de pertes élevées et d'efforts continus.

Pluralité du virus

Si avant Vallée et Carré beaucoup d'auteurs avaient soupçonné des modalités dans la virulence du virus aphteux, même sa dualité, c'est à eux que revient l'honneur de l'avoir **établi** expérimentalement et d'une manière irréfutable.

La découverte de ce fait constitue la plus importante acquisition en matière de fièvre aphteuse réalisée au cours de ces dernières années. Il éclaire d'une vive clarté certains phénomènes de récidives que toutes les suppositions étaient impuissantes à expliquer.

Il nous semble utile, en la circonstance, de citer textuellement les auteurs : « Des lots de jeunes bovidés guéris, les uns d'une fièvre aphteuse expérimentale, les autres de la maladie naturelle, toutes deux provoquées par un même virus de provenance française, sont ensuite éprouvés, soit expérimentalement, soit par contagion naturelle, et parallèlement, à la faveur d'un virus d'origine allemande récemment importé (virus A) et du virus français d'infection première (virus O). Ils résistent à la réinfection par le virus d'origine (virus O), mais contractent une fièvre aphteuse classique sous l'influence du virus A. »

La résistance à une deuxième injection de l'un quelconque des virus est ferme, totale et ne peut être surmontée même par des doses massives; l'organisme garde sa réceptivité entière à l'autre virus. A la suite de son inoculation la maladie évolue dans des conditions identiques à celles qui suivent l'infection initiale. L'immunité croisée est donc impossible à établir. Cette notion est couramment mise à profit aujourd'hui pour la différenciation des virus.

Le professeur Vallée, sans oser conclure, se pose les deux questions suivantes : sommes-nous en présence de deux types microbiens différents, ou de deux races différentes du même microbe?

Les deux formes cliniques produites par A et O sont en tous points semblables, les différents animaux sensibles réagissent

de la même manière. Le cheval est réfractaire à tous les deux, le cobaye réagit à l'un et à l'autre de façon identique.

A la lumière de ces notions nouvelles certaines récidives, autrefois d'explication si ardue, deviennent aisées à comprendre; mais il faut convenir qu'elles sont impuissantes à tout expliquer. Quel est le praticien qui, comme nous-même, n'a pas assisté, impuissant, au cours de la même année, à trois récidives sur les mêmes animaux d'un troupeau, alors que leurs compagnons demeuraient indemnes, et les a vu souffrir une nouvelle rechute, quatre à cinq mois après la guérison de la dernière atteinte.

Les récidives furent pendant longtemps attribuées à des variations dans la *résistance individuelle* des sujets, à un état particulier d'*inhibition*, en vertu duquel l'organisme ne répond pas par l'établissement de l'immunité à l'évolution de la maladie, au fait de l'existence de *virus exaltés*, ou à la *quantité* de celui-ci.

La démonstration de Vallée et Carré à toutes ces suppositions, substitue des faits patents, précis, indiscutables. Le travail que nous venons de mentionner a été confirmé par tous les laboratoires de recherches sur la fièvre aphteuse; par Terni en Italie, Andrews à Weybridge, Arkwright à l'Institut Lister. Waldmann, à la Station expérimentale de l'Île de Riems, mit d'abord en doute les faits avancés par les auteurs français. Depuis lors, non seulement il a pu contrôler l'exactitude de l'existence de deux types de virus, mais il a déclaré avoir pu en différencier un troisième ainsi que d'autres intermédiaires.

Des échantillons des virus A et O envoyés en juin 1925 par le professeur Vallée furent soumis à l'expérimentation à la Station de Pirbright. Les inoculations intra-musculaires faites à des bovins, porcs et moutons montrèrent que le virus A était beaucoup plus actif que le virus O. La période d'incubation à la suite de l'injection du premier étant plus brève et les lésions plus accusées. Pour contrôler la dualité des virus, un animal neuf reçut une injection intra-musculaire de l'un d'eux, et un mois après le même virus pour confirmer l'immunité. Après un nouveau délai d'un mois, si l'épreuve mentionnée donnait

un résultat positif l'animal recevait, ainsi que des témoins, un autre virus d'une souche supposée différente, si la maladie évoluait, on concluait à la dualité des types. Un mois après, cet animal, ainsi que des témoins, étaient soumis à une contre-épreuve, l'inoculation du deuxième virus qui ne devait donner lieu, sauf chez les témoins, à l'apparition d'aucun signe morbide. Des expériences inverses furent réalisées, le virus 2 inoculé le premier, deux fois, et la sensibilité au virus 1 éprouvée. L'inoculation de celui-ci devait être positive, justifiant ainsi la dualité des deux souches.

Ces expériences confirmèrent entièrement l'opinion de Vallée. Des animaux solidement immunisés avec l'un des types restaient sensibles à l'autre.

La technique que nous venons d'exposer fut mise en pratique pour l'identification des souches de virus existant en Grande-Bretagne; elle permit de conclure que, comme en France, les types O et A existent seuls. Le premier, de beaucoup le plus fréquent, le deuxième constituant en quelque sorte une exception.

Ces expériences mirent aussi en évidence le fait que la voie musculaire n'est peut-être pas la plus propice; l'interprétation de quelques-unes d'entre elles ne permettant pas une conclusion ferme.

Des épreuves analogues aux précédentes, effectuées sur le cobaye avec des virus titrés conduisirent à la confirmation pleine et entière des déclarations de Vallée et Carré. Des passages en séries sur le porc et le mouton pour éprouver la *fixité* des types A et O, montra que ceux-ci ne modifiaient en rien leur qualité pathogène pour les bovins.

Un type intermédiaire à A et O n'a pas été rencontré en Angleterre. Ainsi le fait avancé par Waldmann de l'existence d'un troisième type n'a pas été confirmé.

Identification des types de virus à l'aide du cobaye

La première condition à remplir est l'adaptation au cobaye des types à identifier. On la réalise en inoculant ce virus en série, par voie intradermique, jusqu'à obtention d'une lésion primaire en vingt-quatre heures, suivie de généralisation en quarante-huit. Ce résultat s'obtient habituellement en trois à quatre semaines. On utilise alors la méthode de l'*immunité croisée*. L'on se sert de trois lots de seize cobayes chacun, auxquels on inocule, dans les muscles de la cuisse, les virus formolés de types connus : A (Vallée), G E (Gins et Fortner) et A (Waldmann). Ces injections ne doivent être suivies d'aucune lésion buccale ou digitale. On le constatera par des examens journaliers des animaux en expérience. Cette condition satisfaite, la moitié des cobayes de chaque lot recevra, huit jours après, intradermiquement dans la région du tarse, le virus à identifier, l'autre moitié les virus vivants A (Vallée) pour le premier lot, G F pour le second, A (Waldmann) pour le troisième. Tous les cobayes de la deuxième moitié des lots, ayant reçu les virus vivants doivent faire une lésion locale, non suivie de généralisation, l'inoculation initiale ayant déterminé en eux l'immunité générale, mais non l'immunité locale. Si la deuxième moitié du lot inoculée avec le virus formolé A Vallée et la souche à identifier ne fait pas de généralisation, mais seulement une lésion locale, alors que la deuxième moitié des autres lots fait lésion locale et généralisation, on en conclura à l'identité du virus à l'étude et de A Vallée. Le même raisonnement servira si la moitié qui présente la lésion locale non suivie de généralisation est celle ayant reçu le virus G F ou A Waldmann. Il est bien entendu que des cobayes de contrôle sont inoculés avec les différents virus pour s'assurer de leur activité.

Pour compléter l'expérience et la rendre inattaquable, on procédera à l'épreuve inverse. Si on a conclu à l'identité du virus examiné avec A Vallée, on immunisera avec le virus à

l'étude tué par le formol, un lot de seize cobayes (inoculation musculaire). L'on ne doit constater aucune vésicule dans la bouche ou sur les pattes. S'il en est ainsi, ces animaux recevront huit jours après, une moitié, le virus A Vallée vivant, la deuxième, le virus identifié. L'on ne devra observer que des lésions locales. Les témoins présenteront des lésions locales et générales. L'expérience ainsi conduite paraît satisfaire à toutes les rigueurs de la logique et fournir une conclusion irréfragable. Cette méthode est mise en pratique aujourd'hui à l'Institut Lister.

Adsorption du virus

Certaines toxines microbiennes ont la propriété d'adhérer à des corpuscules microscopiques mis en suspension avec elles.

Or, Vallée et Carré ont depuis longtemps constaté que les virus de l'anémie infectieuse du cheval et de la maladie des jeunes chiens jouissent de cette propriété. Par analogie, ils ont supposé et démontré que l'agent de la fièvre aphteuse obéissait à la même règle. Si on broye des épithéliums aphteux en eau physiologique, qu'on les filtre sur bougie Chamberland L¹, et qu'on les mette en contact avec des hématies de bœuf, celles-ci fixent en abondance le virus. Cette fixation est solide et plusieurs lavages des hématies suivies de centrifugation ne parviennent pas à la détruire. Ainsi traitées, elles produisent invariablement la maladie quand elles sont inoculées sous la peau de bovidés sensibles. Vallée et Carré ont montré que le phénomène d'adsorption se produisait également quand aux hématies on substituait des corps microbiens de pneumocoques ou staphylocoques.

Dans de telles conditions, pourvu toutefois que les hématies aient perdu leur vitalité, elles subissent facilement l'action de la phagocytose, ainsi que les éléments auxquels elles servent de support.

Inoculées sous la peau, où elles résistent à l'action phagocytaire, elles reproduisent la maladie. Au contraire, injectées dans le courant circulatoire sans souillure du tissu conjonctif

sous-cutané, elles sont facilement la proie des globules blancs, et sont impuissantes à provoquer la « fièvre aphteuse ».

Qu'elle soit ou non suivie d'une réaction thermique, l'inoculation d'une seule dose de virus effectuée dans les conditions ci-dessus décrites est impuissante à établir l'immunité.

Dahmen, en Allemagne, a réalisé des expériences analogues à celles de Vallée et Carré. Pour fixer le virus aphteux et le séparer des principes auxquels il est uni dans la lymphe vésiculaire, l'auteur emploie les globules rouges, le kaolin, la poudre de charbon. Ces éléments sont laissés en contact avec le fluide virulent dilué et filtré, lavés à l'eau physiologique plusieurs fois et centrifugés. Dahmen n'a pu répéter les faits avancés par les chercheurs du laboratoire de recherches. Les résultats ont été régulièrement négatifs.

Gins, dans des tentatives analogues, a obtenu des résultats douteux. Dans ses expériences, le liquide des vésicules est dilué, additionné de kaolin, laissé en contact quelques instants et centrifugé. Lavages et centrifugations sont répétés plusieurs fois.

Au contraire, les conclusions de Abe sont des plus affirmatives. En utilisant le charbon animal, il parvient à fixer tout le virus. Les inoculations aux animaux sensibles reproduisent la maladie.

De leur côté, Bedson et Maitland utilisant les globules rouges lavés de bœuf, mouton, cobaye, laissés en contact à 20° trente et soixante minutes ou cinq heures à 0°, lavés et centrifugés, ne peuvent confirmer les déclarations de Vallée et Carré. Dans leurs essais, le virus est titré par inoculation intradermique au cobaye avant et après l'opération de fixation. Les auteurs constatèrent que, dans un cas, le titre tombait de 1-1.500.000 à 1-800.000; dans un autre, de 1-1.000.000 à 1-800.000. Les globules rouges inoculés au cobaye se sont, dans certains cas, montrés avirulents.

A l'Institut Lister, les investigateurs n'ont pu constater l'adsorption du virus par les globules rouges de bœuf, lapin et cobaye. Ceux-ci déclarent que si l'on multiplie les lavages, le virus peut être séparé des globules. Dans le cas où ils sont

insuffisants, une certaine quantité de virus demeure fixée sur les globules et l'inoculation démontre leur virulence.

Ainsi, des expériences apparaissant en tous points identiques ont, entre les mains de chercheurs différents, fourni des résultats discordants. Il est pourtant indiscutable que la méthode, en soi, ne saurait être incriminée. Ainsi que l'écrivait Claude Bernard, « instituées dans les mêmes conditions, les expériences donnent des résultats identiques; bien exécutées, elles sont soumises à un déterminisme précis et absolu, qui permet de raisonner sur les faits qu'elles fournissent ».

Il est indiscutable que des erreurs de technique ont été commises. Les chercheurs français ont à leur actif une compétence universellement reconnue, unie à la comprobaton de faits positifs qui, sur le terrain expérimental, ont une valeur entière, absolue.

Abe, de son côté, apporte au débat des constatations également positives, corroborant ainsi les constatations des auteurs français. Quoi qu'il en soit, ces phénomènes d'adsorption doivent de nouveau être soumis au contrôle de l'expérience.

Concentration du virus. — Au cours de leur étude des propriétés du virus, les chercheurs de la Commission anglaise furent conduits à des tentatives de concentration de l'agent de la fièvre aphteuse. La lymphe vésiculaire de lésions primaires du cobaye, récoltée vingt-quatre heures après l'inoculation, fut diluée dans la solution physiologique à 1-50, 1-100, 1-750, 1-1000. Ces dilutions furent soumises à la centrifugation pendant une heure et demie à la vitesse de 4.000 tours par minute. Les prélèvements effectués dans les parties supérieure et inférieure du liquide montrèrent, après inoculation au cobaye, une virulence égale. Ainsi, la force centrifuge, infaillible quand il s'agit de cultures microbiennes, se révéla absolument impuissante. L'on est donc porté à penser ou que la densité du virus est similaire à celle du liquide dans lequel il est en suspension ou que des phénomènes d'adhérence à préciser entrent en jeu. La même expérience, au cours de laquelle le virus fut soumis pendant deux heures à une vitesse de 5.500 tours, donna également des résultats négatifs.

Il va sans dire que les dilutions virulentes étaient essayées avant et après l'action de la centrifugation. Les investigateurs anglais ne purent donc confirmer les déclarations de Dahmen et Frosch relatives à la concentration du virus par la centrifugation. Notons également que la Commission allemande désignée pour contrôler leurs expériences avait abouti aux mêmes constatations.

Au cours de leurs essais de culture du virus aphteux, ces auteurs avaient émis l'hypothèse que les premiers échecs soufferts par eux étaient le fait de la présence d'un produit virucide sécrété par l'organisme. Celui-ci était considéré comme préjudiciable à la vitalité du virus et il importait de l'éliminer. La centrifugation devait porter remède à cet inconvénient, en permettant en outre la concentration du virus. Nous venons de constater que ces espérances n'ont pu être réalisées.

La Commission anglaise a pensé que ce but pourrait être obtenu par la mise en œuvre d'autres méthodes. Le fluide vésiculaire du cobaye récolté et traité suivant la méthode habituelle fut soumis à l'action d'un anti-sérum pour le cobaye et les protéines du fluide précipitées. L'on était en droit d'espérer qu'à la faveur de ce phénomène, le virus, fixé sur les protéines, serait entraîné avec elles. Une centrifugation consécutive permettrait sa concentration. Ce résultat ne put être atteint.

La précipitation des protéines sériques contenues dans le fluide vésiculaire à l'aide de l'alcool à 60 % ne permit pas davantage la concentration du virus. En présence de ces résultats, l'on est fondé à penser que celui-ci a des propriétés qui le séparent nettement des agents microbiens actuellement connus.

Vitalité du virus. — Cette question est de la plus haute importance au point de vue épidémiologique. Sa mise au point permettra une conception exacte et logique du mode de propagation des épidémies et comme corollaire la mise en action des moyens propres à assurer sa destruction.

Il apparaît, à première vue, qu'en dehors de l'organisme, le virus aphteux ne rencontre que des facteurs hostiles et que sa destruction doit être rapide. Cette conception ne cadre pas avec la réalité, car elle ne permet pas de comprendre ni la propagation, ni la persistance des épidémies. D'ailleurs, on sait depuis longtemps que le virus est susceptible d'être transporté par les vêtements et les chaussures. L'exposé que nous allons faire de la question va nous fournir quelques clartés à ce sujet.

Action des agents physiques. Température. — De nombreuses expériences ont été réalisées pour démontrer l'action de ce facteur sur le virus. Löffler et Frosch ont montré qu'exposé pendant neuf jours à la température de 30° il perdait toute sa virulence. Non dilué à 37°, le virus meurt entre douze et vingt-quatre heures; dilué, au contraire, il peut survivre entre vingt-quatre heures et trois jours. Soumis quinze minutes à la température de 50°, il ne peut reproduire la maladie par inoculation.

La température de 20° paraît beaucoup moins préjudiciable à la vitalité du virus. Roux, Nocard, Vallée et Carré, étudiant l'action de la température sur celui-ci aboutirent à des résultats analogues. Comme les auteurs allemands, ils constatèrent que au-dessus de 22° sa conservation est difficile. Au contraire, elle est grandement prolongée aux températures voisines de 0°, que les produits virulents soient intacts ou dilués. Löffler et Frosch constatent qu'à — 2° la virulence n'est pas détruite au bout de huit mois. Tous ces faits ont été confirmés par la Commission anglaise de recherches. Celle-ci montra que de la lymphe vésiculaire provenant du cobaye, placée en tubes scellés conserve sa virulence pendant cent quatre-vingt-dix jours à la température de 4 à 7° C. La présence de moisissures ou de microbes dans la dilution virulente réduit considérablement la durée de la conservation. Des pattes de cobayes infectés gardèrent leur virulence durant cent quatre-vingt-treize jours dans un mélange à parties égales de glycérine et sérum physiologique à la température de + 5°, — 2° C.

Ainsi que nous l'avons déjà mentionné en ce qui concerne

la température de 37°, celle-ci se montra au cours des expériences de la Commission anglaise, hautement préjudiciable à la conservation du virus. Celle de la chambre lui est en échange beaucoup moins défavorable.

La Commission étudia également l'effet de la concentration en ions hydrogène sur le microbe. Le Ph. à l'étude fut maintenu à l'aide de solutions tampons, la base de celles-ci fut le phosphate acide ($\text{KH}^{\circ}\text{PO}^{\circ}$) et le phosphate basique ($\text{K}^2\text{HPO}^{\circ}$) de potassium en solution centi-moléculaire M/100. Ces mélanges modifiés par l'addition de solution sodique decinormale ou d'acide chlorhydrique permit d'obtenir une échelle de Ph. variant de 5 à 8. L'on constata en additionnant ces différentes solutions d'une dilution de virus au centième, que celui-ci perdait rapidement sa virulence à la chambre froide dans les tubes à Ph. 5, 6 et 8, le maximum de conservation correspondant au tube de Ph. 7,6.

L'emploi des solutions tampons de Clark et Lubs conduisit à de semblables constatations. Ces expériences démontrèrent clairement l'action nocive d'un excès d'alcalinité ou d'acidité. Le Ph. le plus favorable varie entre 7,5 et 7,6. Le mélange de phosphates de potassium M/50 Ph. 7,6 constitue la meilleure solution.

Au lieu d'utiliser le mélange de phosphates seuls la Commission emploie aujourd'hui le milieu à parties égales de glycérine neutre et M/50 phosphate Ph. 7,6. Dans cette solution, des épithéliums ont pu garder leur virulence pendant cent soixante-onze jours à la température du laboratoire.

Pression oxygène. — En la faisant varier en plus ou en moins l'on ne modifie en rien la vitalité du virus.

Action de la lumière. — L'exposition du virus pendant une heure à la lumière solaire directe lui fait perdre sa virulence. Dans cette expérience le virus était soumis à l'action de la lumière après dessiccation sur une lame de verre. Desséché sur du foin et soumis à l'effet des rayons diffus du soleil, la perte de virulence s'effectue très lentement et demande deux à trois semaines.

Action de la dessiccation. — Löffler et Frosch, en 1898, montrèrent que le virus perdait sa virulence en vingt-quatre heures quand on le desséchait à la température de l'été.

Nocard et Leiclainche établissent, en 1903, que la dessiccation à 22° C. en présence de la lumière solaire, suspend en vingt-quatre heures l'activité du virus. D'après Roux, Nocard, Vallée et Carré, la dessiccation rapide de la lymphe dans le vide permet sa conservation de sept à dix-huit jours à la température de 20°. Certains échantillons de sérum traités identiquement gardèrent leur virulence pendant cent cinq jours. En 1899, Hecker avait montré que deux mois après sa dessiccation sur des tiges de paille le virus était encore actif.

La Commission anglaise a constaté que la dessiccation sur lame de verre, effectuée à l'aide d'un ventilateur, à la température de 37°, de la lymphe diluée à 1/50 entraîne presque toujours la mort du virus. Dans certains cas pourtant on put noter la virulence de deux à cent douze jours après la dessiccation, à la condition toutefois que celle-ci fut conservée et que la température ne dépassât pas 22°. A 37° C., l'atténuation est excessivement rapide. Desséché lentement à 22° et conservé ainsi en présence d'acide sulfurique, la lymphe se montra quelquefois active après six mois de conservation.

La dessiccation de lymphe non filtrée (diluée à 1/5) sur différents matériaux donna des résultats très variables. L'opération était pratiquée à la température de la chambre et les produits souillés conservés à l'obscurité. Alors que dans ces conditions la virulence disparaissait entre six et huit jours sur le papier-filtre, elle se conservait huit à dix semaines sur le foin, jusque vingt semaines sur le son, et au delà de quatre sur le poil de vache. Toutes conditions égales d'ailleurs, le sang défibriné, desséché, conserve plus longtemps sa virulence que le sang complet.

Toutes ces expériences ont modifié quelque peu ce que des chercheurs antérieurs nous avaient appris au sujet de l'action de la dessiccation sur la vitalité du virus. Elles démontrent le rôle que certains facteurs sont susceptibles de jouer dans la dissémination de l'infection.

Dans une série d'expériences entreprises pour constater la survivance du virus sur des cadavres d'animaux, dépecés, éviscérés, et saignés ou non, la Commission put mettre en évidence des faits intéressants.

Les animaux furent sacrifiés au moment où le sang est virulent et leurs cadavres placés à la chambre froide. Dans un cas sur un animal non saigné le sang se montra virulent trente-six jours, et la moelle osseuse quatre-vingt-dix jours après la mort.

La persistance du virus sur des cadavres de bovins et de porcs sacrifiés au début de la maladie et conservés à la chambre froide put aussi être démontrée. Le sang put transmettre la maladie quarante jours, et la moelle osseuse soixante-seize jours après l'entrée au frigorifique.

La mise en lumière de ces faits a conduit à des résultats pratiques. Lorsque la fièvre aphteuse est constatée dans un pays exportateur de viandes congelées, le Gouvernement anglais n'en admet l'introduction en Angleterre qu'après un séjour suffisant au frigorifique.

Action des agents chimiques. Alcool. — Le virus de la fièvre aphteuse résiste pendant dix-huit heures à l'action de l'alcool à 60 %, à la température ordinaire.

Le *bacillus coli* et le *staphylococcus* sont tués en une minute dans des conditions analogues.

Ether. Chloroforme. — Le virus résiste pendant quarante heures à l'action d'une solution aqueuse saturée de chloroforme. L'action des vapeurs d'éther prolongée pendant trente-six heures ne le tue pas. Il n'est pas détruit par un contact de trois heures avec l'éther.

Glycérine. — La glycérine est couramment employée dans les laboratoires pour la préparation de la pulpe anti-variologique, la conservation du virus de la rage (méthode Calmette). On y a également recours pour la préservation du virus de l'herpès et de la polyo-myélite. A l'état pur, elle détruit rapidement l'agent de la fièvre aphteuse. Celui-ci survit quatre

cents jours dans un mélange composé de 50 % de glycérine et quantité égale de sérum physiologique.

Phénol. — Dans la proportion de 0,5 % son action est peu marquée sur le virus en solution phosphatée M/50.

Acétone. — Le virus meurt en vingt-quatre heures dans une solution d'acétone à 60 %, à la température de 20°.

Formaline. — Dans la proportion de 1 % elle tue le virus contenu dans la dilution à 1/50 Ph. 7,6 en quarante-huit heures. Il s'agit dans ce cas d'un virus actif à 1-500.000.

A 5 % la formaline détruit en moins de cinq heures le virus actif à 1-1.000.000.

Löffler et Frosch avaient, de leur côté, montré, en 1898, que le fluide vésiculaire est inactivé en une heure par la solution de formaline à 2 %.

L'action sur le virus aphteux de fluorure de sodium, toluol, lysol, eau oxygénée, chlore, iode, et d'autres agents antiseptiques, démontra qu'il résiste beaucoup mieux que les bactéries ordinaires.

Disons aussi que la fermentation lactique que subit naturellement le lait par suite de son exposition à l'air détruit rapidement sa virulence.

Hecker attira l'attention, en 1899, sur le fait que les fumiers infectés se stérilisent hâtivement, et depuis vingt-sept ans cette notion est appliquée avec un complet succès par le Laboratoire de Recherches d'Alfort, qui a toujours abandonné la désinfection de ses fumiers aux effets utiles de la fermentation ammoniacale.

D'expériences de titrages effectués par la Commission anglaise, il résulte que la température la plus favorable pour le virus est voisine de 0°. Dans ces conditions, l'atténuation de la virulence est lente mais progressive. Après dix jours, celle-ci a baissé de moitié environ. Le virus dilué de 1/50 à 1/500 dans une solution de glycérine à 50 %, en présence d'une solution tampon de manière à maintenir le Ph. autour de 7,6, garde très longtemps son activité. La Commission anglaise préconise ce mode de conservation.

Dans beaucoup d'Instituts, les produits virulents, sang, lymphc, épithéliums, ne sont soumis à aucune manipulation avant leur mise au frigorifique.

Bien que des températures inférieures à 0° assurent une longue conservation du virus dans le sang, il semble que les indications de la Commission pourraient utilement être mises à profit dans ce même but.

II. Les animaux d'expérience

D'après leur degré de réceptivité naturelle, les animaux doivent être classés comme suit : bœuf, renne, chèvre, mouton, porc.

Les autres espèces animales paraissent réfractaires à l'infection spontanée.

Un fait important découle de cette constatation, sur lequel le professeur Vallée a attiré l'attention à différentes reprises. Il considère qu'aucune déduction ferme n'est possible tant qu'elle n'a pas été confirmée sur les animaux naturellement réceptifs à la maladie.

Le cobaye, dit-il, ne peut constituer un solide terrain d'études. Il n'est utilisable que pour des constatations d'ordre secondaire. Dans les investigations l'on s'adressera à des sujets ayant leur réceptivité intacte non émoussée par l'immunité héréditaire.

La fièvre aphteuse chez l'homme. — Niée par les uns, affirmée par les autres, la fièvre aphteuse de l'homme ne paraît pas encore démontrée expérimentalement. Sous l'influence de théories régnantes à l'époque, Ozanne, en 1810, considérait fièvre aphteuse et cow-pox comme deux modalités d'une même maladie. Guidé par cette idée, il tenta, mais sans succès, d'inoculer la lymphc aphteuse à l'homme. Cette croyance de l'unicité des deux maladies fut longtemps en faveur au début du siècle passé. En 1834, le docteur Casper inocule sans résultat, à un enfant non vacciné, le liquide des pus-

tules de la mamelle d'une vache atteinte de fièvre aphteuse. Pas plus que celui-ci, les médecins et vétérinaires qui tentèrent de semblables expériences n'obtinrent de résultats susceptibles d'une interprétation univoque. Les faits publiés alors montrent une confusion marquée entre la pustule vaccinale et l'aphte de la mamelle. Vallée a entrepris de nombreuses expériences pour chercher à démontrer l'identité des éruptions aphteuses de l'homme et celles des animaux sensibles. Les inoculations de liquide de la stomatite de l'homme diagnostiquée de nature aphteuse, faites aux bovins et au porcelet, ont abouti à des résultats négatifs. Ces animaux se montrèrent ensuite réceptifs à l'inoculation d'épreuve, montrant ainsi n'avoir acquis aucune immunité. Lebailly, de son côté, a tenté d'inoculer à l'homme du virus aphteux authentique. Ces essais échouèrent complètement. Les observations de Pancera sont au contraire positives. Il réussit à transmettre au veau, au porc et au cobaye une fièvre aphteuse constatée chez l'homme et chez l'enfant.

Pour Vallée, il existerait chez l'homme deux « états aphteux » ; l'un se présenterait sous la forme d'une stomatite, dans l'autre, des éruptions vésiculaires apparaîtraient aux doigts et aux orteils. Cette deuxième forme seule est de nature aphteuse.

Comme on le voit, la question de la transmissibilité à l'homme ne paraît pas complètement élucidée. Des essais complémentaires s'imposent. Pourtant, s'il n'y a pas dualité entre la maladie de l'homme et celle des animaux, l'on peut trouver étrange, en raison de sa fréquence chez les bovins et de la virulence du lait, que sa transmission à l'espèce humaine passe inaperçue ou ne soit pas plus fréquemment signalée.

Variation dans la réceptivité des tissus. — La sévérité des inoculations varie avec le mode d'introduction. La voie intracardiaque, intrapéritonéale nécessitent un virus très actif ou des doses assez fortes pour déterminer la maladie. Vallée et Carré considèrent que si toutes précautions sont prises pour respecter l'intégrité du conjonctif sous-cutané, l'inoculation intraveineuse est en général négative.

Inoculé par cette voie, même à haute dose, le virus est impuissant à produire l'immunité.

Le muscle, le tissu sous-cutané constituent, dans les conditions ordinaires d'inoculation, des voies favorables à la culture du virus apheux dans l'organisme. Ainsi que l'a montré Vallée, l'inoculation du virus aphteux dans la muqueuse buccale réalise un mode sûr et sévère d'infection. Au cours des épreuves d'immunité, lorsque celle-ci semble établie et que toutes les voies d'introduction que nous venons de mentionner sont impuissantes à provoquer la réaction organique, celle-ci peut encore être obtenue par l'inoculation intradermique du virus. Cette constatation a conduit certains auteurs à la conception d'une immunité humorale et d'une immunité tissulaire. Les expériences de la Commission anglaise sur le cobaye conduisent à penser que cette manière de voir n'est pas exacte. Il s'agit en l'occurrence d'une question de quantité et non de qualité. En effet, l'immunité générale peut être surmontée par une dose suffisante de virus. Il en est de même pour l'immunité locale, quand elle existe.

En outre, de même que l'immunité générale est consécutive à des injections intradermiques de virus, l'immunité locale apparaît et peut être accrue à la suite d'injections sous-cutanées ou intramusculaires. Il semble pourtant qu'il y aurait intérêt à déterminer si, lors d'injections intramusculaires ou intrapéritonéales, une certaine quantité de virus n'est pas déposée dans le derme ou dans le conjonctif sous-cutané.

Les expériences de Besredka sur l'immunité anticharbonneuse ont montré l'importance qu'il convient d'attacher à ces précisions et Vallée a fait toutes réserves à ce sujet.

Dans la fièvre aphteuse, l'interrogation de la peau à la réceptivité montre que celle-ci est étroitement localisée à des zones déterminées. Nous avons vu antérieurement que la Commission anglaise avait basé une méthode de classification des virus au moyen du cobaye sur la différence de réceptivité des tissus.

Notons en passant que certaines races de bovins, ovins et porcins sont naturellement réfractaires à la fièvre aphteuse. Le fait a été constaté pour les races indigènes des Indes an-

glaises. Rappelons que Chauveau a constaté un fait analogue pour le charbon bactérien avec la race ovine berbère de l'Algérie. Les raisons de cette immunité naturelle n'ont pas été déterminées.

Espèces réfractaires à l'infection naturelle. — Dans leur rapport de 1897-98, Löffler et Frosch disent avoir inoculé trente-trois lapins, quatorze cobayes, trois chiens, quatre chats, cinq rats, trois souris domestiques, dix souris des champs sans résultat.

En 1899, Hecker déclare avoir réussi à infecter chien, chat, cobaye, lapins et rat blanc. Malheureusement, les renseignements qu'il donna de ses expériences étaient absolument incomplets.

En 1890-91, Becker dit avoir constaté la maladie naturelle chez des lapins en contact avec des bovins malades.

Hecker, en 1899, signale aussi la contamination d'un chat par un congénère infecté par inoculation.

Löffler et Frosch, de leur côté, mentionnent l'infection naturelle chez des fox-terriers.

Waldmann et Pape, en 1920, publient un compte rendu d'inoculations positives au cobaye avec le fluide vésiculaire du bœuf. En 1921 paraît un travail très documenté de ces auteurs. Ils indiquent avec toutes précisions la méthode exacte d'inoculation. Par scarification de la face plantaire du métatarse, suivie d'une légère friction avec le liquide virulent, ils obtiennent le développement de vésicules locales et la généralisation de la maladie. Celle-ci se traduit par l'apparition de vésicules secondaires dans la bouche et sur les extrémités antérieures. Ils réussissent à transmettre la maladie de cobaye à cobaye.

Uhlenhuth, en 1921, échoue dans ses tentatives d'inoculation au cobaye par scarification, mais il l'infecte par l'inoculation intraveineuse de hautes doses de virus. Par scarification de la peau rasée, il ne peut donner la maladie au lapin, rat blanc et souris.

Hobmaier, 1921, réussit à infecter le cobaye avec un certain nombre d'échantillons d'épithéliums buccaux d'origine bovine.

Gins et Krause, 1924, ont confirmé ces travaux et ont apporté le fruit personnel de leurs recherches.

Ils montrent que le cobaye peut, comme les bovins, être infecté par voie intrapéritonéale, intramusculaire, intravasculaire et sous-cutanée.

Inoculation au cobaye. — Facile à manier et à multiplier, bon marché, le cobaye constituerait un réactif idéal si les réponses qu'il fournit étaient susceptibles d'être transportées d'emblée sur les animaux de la ferme. Malheureusement, il n'en est pas ainsi. L'évolution de la maladie chez les deux espèces permet cependant des rapprochements troublants, comme le siège et le caractère des lésions, le temps de leur apparition, le degré similaire de l'activité des produits virulents, la salivation, le pouvoir infectant du sang, l'immunité consécutive à l'évolution naturelle. Deux faits capitaux séparent la parité complète : le cobaye ne contracte pas la maladie naturellement, il ne peut la transmettre par contact aux animaux les plus réceptifs, ni à ceux de sa propre espèce.

Méthodes d'inoculation. — Le cobaye peut être infecté par les voies qui, chez le bœuf, conduisent à des résultats positifs. La méthode de choix est l'inoculation intradermique. Alors que les laboratoires allemands donnent la préférence à la scarification, en Angleterre, l'inoculation à la seringue a été adoptée.

Technique de l'inoculation tarsienne. — L'on s'adressera à un virus très actif. Par des passages en série, l'on pourra en exalter la virulence pour le cobaye.

Par scarification. — A l'aide d'une lancette *ad hoc*, l'on pratique, sur la région tarsienne préalablement nettoyée, une série de scarifications n'intéressant que les couches superficielles du derme. Deux ou trois gouttes de liquide virulent sont alors déposées sur cette région. On les fait pénétrer dans les incisions par un léger frottement.

Emploi de la seringue. — L'on a recours à une aiguille à injection intradermique montée sur la seringue contenant

la dilution virulente. L'on effectue une série de pénétrations dans l'épiderme, en ayant soin d'injecter le liquide au moment du retrait de l'aiguille. Cette opération est répétée consécutivement trois ou quatre fois.

Cours de la maladie chez le cobaye. — Dix-huit à vingt-quatre heures après l'inoculation, les vésicules apparaissent le long des traînées de pénétration de l'aiguille.

Au bout de vingt-quatre heures, les vésicules se réunissent, atteignant le maximum de leur développement. La région tarsienne est le siège d'une inflammation marquée, avec gonflement et sensibilité. La vésicule constituée contient environ 0 c. c. 1 d'un liquide séreux clair. Elle peut s'ouvrir spontanément. Parfois, l'inflammation s'éteint graduellement, accompagnée d'une desquamation de la région.

Un ou deux jours après les symptômes locaux, l'on note l'apparition de vésicules sur la muqueuse buccale, extrémité de la langue, lèvres, bord des gencives.

Il existe une salivation assez abondante, avec refus des aliments. Dans les douze heures suivantes, il y a gonflement des membres antérieurs, rougeur accusée et évolution de petites vésicules. Les lésions buccales évoluent rapidement. La durée complète de la maladie est environ de trois semaines. Si le virus inoculé est très actif, beaucoup de cobayes maigrissent et meurent.

Vingt-quatre à trente-six heures après l'inoculation, l'épithélium vésiculaire atteint son maximum de virulence. Celle-ci s'atténue très vite et a disparu quand les lésions secondaires font leur apparition.

La lymphe vésiculaire a des propriétés corrélatives. Son activité est à peu près égale dans les vésicules premières et secondes. Le sang est virulent vingt-quatre heures après l'injection; son activité décline rapidement.

Une fois la santé revenue, l'animal est immun pour le virus qui a servi à l'infecter.

L'inoculation intramusculaire est positive, mais elle exige une dose de virus beaucoup plus élevée que celle qui peut infecter par voie intradermique.

Transmission à d'autres animaux. — La Commission anglaise a tenté la transmission de la maladie à différents rongeurs.

Rat blanc. — Le virus employé dans tous ces essais est le fluide vésiculaire du cobaye filtré et dilué à 1/50.

De quatorze rats inoculés sur la région plantaire des membres postérieurs, deux ont présenté des vésicules. De six rats inoculés dans le muscle avec 2 centimètres cubes de la dilution virulente, l'un fournit un sang qui infecte le cobaye par inoculation intradermique.

Les tentatives d'infection par voie digestive ont échoué. Les passages successifs n'ont pu exalter la virulence.

Rat sauvage. — Cinquante-cinq sont inoculés par différentes voies, avec un virus actif à 1-1.000.000 pour le cobaye. Sur trente-trois examinés, trois avaient leur sang virulent deux jours après l'inoculation. Cinq sur onze, saignés après vingt-quatre heures, avaient un sang infectant. Huit sur vingt-deux présentaient des vésicules sur la langue.

Souris blanche. — L'inoculation intramusculaire ne provoque ni la virulence du sang ni le développement de vésicules.

Souris domestique. — De dix inoculées, six ont un sang virulent le deuxième jour. Pas de vésicules sur la muqueuse buccale ou la langue.

Souris des bois. — L'injection intramusculaire de 2 centimètres cubes de la dilution à 1/50 détermine toujours la virulence du sang entre le deuxième et le cinquième jour. Des vésicules apparaissent quelquefois sur la langue, elles n'ont pas été notées sur les pattes. L'administration d'aliments infectés n'a pu transmettre la maladie. De même, la contamination de souris à souris n'a pas été constatée.

Conclusions. — Le cobaye est facilement réceptif au virus d'origine bovine.

La région plantaire est la plus favorable.

Les vésicules primaires apparaissent seize à vingt-quatre heures après l'injection.

Le sang est infectieux vingt-quatre heures après l'inoculation.

L'évolution de la maladie est suivie de l'immunité.

La contagion de cobaye à cobaye est impossible.

Ces inoculations au cobaye ont montré que ceux-ci devaient peser de 300 à 400 grammes.

L'activité du virus du cobaye est telle, dans certains cas, que la dose de 1-10.000.000 peut donner la maladie.

Se fondant sur les faits que nous venons d'énumérer et qui découlent d'un gros chiffre d'expériences, la Commission anglaise affirme sa foi entière dans les réponses du cobaye. Elle incline à penser qu'elles sont valides pour les animaux de la ferme.

D'un autre côté, le professeur Vallée, Hobmaier, Gins et Weber formulent des doutes sérieux et conseillent une sage prudence. Ainsi, un désaccord manifeste existe entre les chercheurs. Il importe de le dissiper. En Angleterre, la Station expérimentale de Pirbright va s'efforcer de confirmer, à l'aide des gros animaux, les résultats obtenus sur le cobaye. Il est permis d'espérer que de ses travaux jaillira la lumière. La valeur de ses investigateurs ne saurait être discutée; leurs conclusions fixeront la question.

En ce qui concerne les petits animaux, bien d'autres expériences ont été faites, afin de préciser leur réceptivité.

L'inoculation du virus dans la muqueuse linguale du lapin détermine la production de vésicules. Le sang se montre infectant le deuxième jour. Les tentatives de transmission de la maladie à l'aide d'aliments infectés donnèrent des résultats négatifs.

Les inoculations, par différentes voies, de chiens et chats jeunes et adultes démontra la réceptivité de ces animaux. Des vésicules contenant un liquide virulent pour le cobaye furent relevées sur la langue.

Le sang était également infectant dans près de la moitié des cas.

La mortalité parmi les jeunes est très élevée.

Les inoculations faites à différentes *volailles*, ainsi qu'à des *oiseaux*, n'ont pas été suivies de l'apparition de symptômes de la maladie.

Ces expériences, instituées dans le but de rechercher le rôle possible des rongeurs et des oiseaux comme agents transmetteurs de la maladie ont conduit à des résultats négatifs. Dans aucun cas ces animaux ne se sont montrés sensibles à l'infection spontanée. Non seulement il n'a pas été possible de les infecter par la voie digestive, mais il semble que le virus soit détruit dans le canal intestinal. Le rôle étiologique des petits animaux apparaît donc des plus problématiques.

III. Prophylaxie

Les méthodes de la prophylaxie sont mises en œuvre pour éviter l'apparition ou arrêter la diffusion des maladies. En matière d'affections contagieuses, elles remplissent un rôle capital. Elles ressortissent des mesures sanitaires, de l'immunité passive par la sérothérapie, de l'immunité active par la vaccination, la séro-vaccination et leurs modalités.

Mesures sanitaires. — Ce sont les mêmes que celles employées pour les affections contagieuses en général; encore doivent-elles être appliquées avec toute rigueur et sévérité, en raison du caractère éminemment diffusible de la maladie.

Nous ne nous attarderons pas à les étudier ici, mais il en est une qui mérite une mention particulière. Des pays comme l'Angleterre, les Etats-Unis y ont recours toutes les fois que, en dépit des mesures sanitaires, la fièvre aphteuse réussit à pénétrer sur leur territoire. Cette arme formidable, c'est le *stamping out*, c'est l'abatage en masse, sans pitié ni considération, de tous les animaux malades et de tous les contaminés ou supposés tels. En présence du dilemme angoissant ou du *stamping out* ou de l'installation de la maladie à l'état endémique dans le pays, les autorités sanitaires n'ont aucune hésitation. Il semble que, si onéreux soit-il, l'abatage soit en

tous points préférable. Grâce à lui, ces pays ont pu se libérer du lourd tribut que les pays d'Europe paient à l'heure présente à la fièvre aphteuse. Malheureusement, son application n'est pas possible partout. On y aurait un vain recours dans un pays à frontières étendues et surtout vulnérables.

Quand la fièvre aphteuse est à nos portes, nous pouvons en retarder l'entrée, il est presque matériellement impossible de l'empêcher de passer. Les mesures sanitaires les plus sages n'en défendent pas l'Angleterre. Presque périodiquement, des foyers d'infection éclatent subrepticement sur son territoire. Elle fait alors jouer le stamping out et s'en libère. Les Anglais, dans la majeure partie des cas, sont impuissants à déterminer les modes de la transmission chez eux. Il apparaît indéniable que la maladie est apportée du continent. Il ne semble pas possible d'affirmer comment.

Aptisation. - Des méthodes de la prophylaxie, celle-ci est la plus ancienne. Elle est aveugle dans ses moyens, incertaine dans ses résultats. Dans sa forme la plus habituelle, elle consiste à infecter tous les sujets exposés à la contagion à l'aide de la salive virulente d'animaux en puissance de la maladie. Toutes les fois que faire se pourra, l'on s'adressera à des malades atteints de formes bénignes. Cette méthode constitue un pis aller. Elle donne en général, aux animaux infectés par elle, des formes semblables à celles des malades qui ont fourni le virus. Son seul avantage est de précipiter la marche d'une enzootie locale.

Nous estimons, pour notre part, qu'il y aurait convenance à y recourir dans les contrées où la maladie existe à l'état endémique, et ce, vers la fin de la période présumée de l'immunité. Le mieux serait peut-être de pratiquer cette opération tous les six mois.

Nosotti, en 1885, conseille l'inoculation sous la peau de la lymphé convenablement diluée. Piana signale la convenance d'une inoculation annuelle.

Terni, en 1910, pense que mieux vaut des injections virulentes espacées; il s'établirait ainsi une immunité solide.

Certains auteurs ont conseillé la scarification des lèvres, des oreilles, de la langue, suivie d'un léger frottement avec la salive infectée.

Lignières dit avoir obtenu de bons résultats de l'injection, dans la veine de l'oreille, de 1 centimètre cube d'une dilution de débris épithéliaux triturés au mortier et filtrés sur un linge fin. La maladie consécutive est brève et légère.

Vallée et Carré donnent la préférence au sérum sanguin virulent récolté purement et conservé pendant au moins un mois au frigorifique. Il convient d'utiliser des sérums de passage d'activité connue. La dose à inoculer sous la peau doit être au moins de 1 centimètre cube. Une dose plus élevée est dangereuse; moindre, elle n'immunise pas tous les animaux. Cette injection s'accompagne, dans la plupart des cas, de lésions buccales; les localisations digitées ou mammaires sont exceptionnelles.

La méthode indiquée par Terni en 1916 consiste à faire trois injections intraveineuses de sang virulent. La première, de 25 à 50 centimètres cubes, est suivie quatre à cinq jours après d'une quantité égale. La troisième, effectuée dix jours après, est de 50 centimètres cubes.

Il n'apparaît pas que l'application de la méthode ait procuré les résultats escomptés.

En 1916, Cosco et Aguzzi injectent, à dix jours d'intervalle, 25-30 et 45 centimètres cubes d'hématies lavées et virulentes. Ces injections sont pratiquées dans la veine. Moussu a recours à l'injection intraveineuse de 20 centimètres cubes de sang virulent citraté. Aucune statistique n'a jamais corroboré la valeur de ces indications.

Aucune ne paraît tenir suffisamment compte de la **qualité** du virus injecté. Il apparaît qu'il y aurait grand bénéfice à n'employer qu'un virus exactement titré, dosé et conservé dans des conditions favorables.

L'injection de la dose minima, infectante pour l'animal le moins sensible, aurait toutes chances de procurer des résultats avantageux.

Tant que l'on n'utilisera que des produits virulents non titrés, l'on s'exposera au risque de faire trop ou trop peu.

Virus atténués ou modifiés. La chaleur, le froid, les antiseptiques, le vieillissement, les passages en série sur le porc ont été employés dans ce but.

Löffler et Frosch montrent, en 1897, que l'injection intraveineuse de 0 c. c. 01-0 c. c. 1 d'une lymphé virulente soumise à la température de 37° pendant douze heures donne l'immunité.

Celle-ci n'est obtenue que dans la proportion de 30 à 50 %, ce qui prive la méthode de toute valeur pratique. Les mêmes auteurs utilisèrent aussi la lymphé gardée un certain temps à 0°.

En 1897, Behla atténue le virus à l'aide du phénol (0,30 %).

Terni (1912-13) emploie dans le même but l'iode et le trisresol.

Bedel dit que le mélange de lymphé aphteuse et de glycérine additionné de iodorrol ne donne pas la maladie quand on l'inocule à la dose de 1 centimètre cube.

Vallée, Carré et Rinjard, en 1925, montrent que le sang recueilli pendant la période pré-éruptive et gardé entre 0 et 2° perd sa virulence. Si on l'inocule à la dose de 100 à 300 centimètres cubes, les animaux qui le reçoivent résistent à la contamination naturelle et à l'inoculation virulente.

Les mêmes auteurs indiquent qu'il faut de très hautes doses pour obtenir l'immunité à l'aide de virus atténué par le chauffage, la dessiccation, les colorants, les antiseptiques. Aucun de ces moyens ne constitue un mode régulier et sûr d'atténuation. Les produits soumis à ces agents ne sauraient mériter le titre de vaccin.

Löffler et Frosch, et après eux Roux, Nocard, Vallée et Carré, montrent l'atténuation que subit le virus aphteux à la suite de passages en série sur le porcelet. Ce virus atténué se réactive si on le reporte sur le veau. Les passages du virus sur les animaux de la même espèce produisent une atténuation progressive. Pour le démontrer, Stazzi emploie la voie veineuse chez les bovins.

Le virus formolé mérite une mention spéciale; il représente à notre avis le vaccin le plus sûr et le moins dangereux pro-

duit jusqu'à ce jour. L'action du formol, en proportions convenables, détruit le virus tout en lui conservant ses propriétés antigéniques. Vallée, Carré et Rinjard, qui l'ont fait connaître, utilisent, pour sa préparation, les épithéliums buccaux des vésicules aphteuses. Ceux-ci sont récoltés avant la rupture des aphtes, c'est-à-dire au moment où ils possèdent leur maximum d'activité, et conservés à 0°, soit à sec, soit plongés dans un mélange à parties égales de glycérine et sérum physiologique. Les épithéliums sont pesés, broyés au mortier en présence d'une faible quantité de grès. On ajoute la solution saline de manière à ce que 10 centimètres cubes correspondent à 30 centigrammes d'épithélium. On filtre sur un linge très fin. On ajoute alors 0 c. c. 20 d'une solution de formol au quart pour chaque 10 centimètres cubes de liquide. On agite pour assurer l'homogénéité du mélange et l'on met à l'obscurité à 20° au moins quarante-huit heures. Avant l'addition de formol, le virus est titré par l'inoculation intradermique de la région tarsienne du cobaye. Un nouvel essai est pratiqué après quarante-huit heures de contact de l'antiséptique. La première inoculation doit être suivie de l'apparition d'une vésicule locale, la deuxième doit rester sans effet.

Les expériences faites au Laboratoire de recherches ont montré la possibilité d'immuniser contre A et O séparément et simultanément.

Ces expériences ont également mis en évidence l'infidélité du cobaye comme réactif de la fièvre aphteuse.

Les vaccins formolés inoculés aux bovins étaient parallèlement injectés à des séries de cobayes. Il y eut discordance dans les résultats observés. Les auteurs concluent à la nécessité de s'adresser aux seuls bovidés pour l'étude expérimentale de la maladie.

La Commission anglaise a cependant réalisé un certain nombre d'expériences sur le cobaye à l'aide du vaccin formolé. Celles-ci ont montré la possibilité d'obtenir une immunité solide si l'on pratique plusieurs injections de vaccin formolé. Elles ont permis de constater, en outre, que si l'on fait suivre l'injection vaccinale d'une inoculation de virus vivant, l'on établit un état réfractaire très résistant.

Le vaccin est préparé en ajoutant 1 % de formol à la dilution à 1/50 de virus filtré. Le mélange est laissé quarante-huit heures à 26° C. Des injections, même à hautes doses, le montrent dépourvu de toute virulence.

Préparation du virus formolé

Le virus formolé dont il est question dans l'identification des types de virus est préparé de la manière suivante. La lymphé vésiculaire fraîche de cobaye, récoltée dans les lésions primaires vingt-quatre heures après l'inoculation, est diluée à 1/50 dans la solution de phosphates de potassium (bi-acide et bi-basique) Ph. 7, 6. La concentration en ions hydrogènes est déterminée par la méthode colorimétrique de Lorensen. Le mélange est filtré sur filtre Seitz en s'entourant des précautions indispensables, puis titré par la méthode des dilutions rapportée ci-dessous. Son activité ne doit pas être inférieure à 1-5.000.000. La formaldehyde employée est celle de la maison « British Drug Houses Ltd; Graham Street, London, n° 1 ». Elle contient de 38 à 40 % de principe actif. On prendra soin de la conserver en lieu frais et à l'abri de la lumière, sous peine de la voir perdre une partie de son activité et souffrir des altérations préjudiciables à des conclusions fondées. On en effectuera une analyse chaque trois ou quatre mois. Le prélèvement sera fait au centre du flacon avec une pipette de 1 centimètre cube divisée en dixièmes. Le mélange se fait dans les proportions suivantes :

Virus a 1/50, Ph. 7. 6.	100 ^{cc}
Formaldéhyde.	0 ^{cc} 1

Il est mis dans un matras bouché au coton, bien mélangé et placé à l'étuve à 26° pendant quarante-huit heures. On vérifie la perte de virulence de ce vaccin par l'inoculation au cobaye par voie intradermique et intramusculaire. En cas de réaction de l'un des inoculés, le mélange est reporté à l'étuve pendant vingt-quatre heures, et une nouvelle inoculation faite à trois cobayes. Leur immunité est contrôlée huit

jours après par l'inoculation d'une dilution de virus à 1/500 qui doit produire chez les témoins des lésions locales et générales.

Méthode des dilutions pour le titrage du virus (Commission anglaise).

On utilise la solution phosphatée 1/50, filtrée que l'on dilue dans les proportions suivantes :

4 goutt. virus sol.	1/50 + 36 goutt. sol. ph.	= 1/500
» » » »	1/500 + » » »	= 1/5.000
4 » » »	1/5.000 + » » »	= 1/50.000
6 » » »	1/50.000 + 54 » »	= 1/500.000
10 » » »	1/500.000 + 30 » »	= 1/2.000.000
4 » » »	1/500.000 + 36 » »	= 1/5.000.000

Chacune de ces dilutions est inoculée dans la région tarsienne du cobaye (une seule patte). La dose *minima infectante* est la plus petite dose qui, inoculée ainsi au cobaye, produit une lésion locale non suivie de généralisation.

Sérothérapie. Hémothérapie. Hémoprévention.

Sérothérapie. — En 1899, la Commission allemande, présidée par Löffler, publiait un mode de préparation de sérum anti-aphteux. Celle-ci était basée sur l'injection intra veineuse au bœuf de doses croissantes de produits virulents provenant du porcelet. Quinze jours après la dernière injection le sérum et le sang présentaient des propriétés nettement préventives.

Roux, Nocard, Vallée et Carré ont, de leur côté, préparé un sérum dans certains cas très actif.

Quel que soit le produit virulent utilisé pour l'immunisation des producteurs de sérum celui-ci est toujours d'inégale valeur. Si le Laboratoire de Recherches d'Alfort a pu pré-

parer un sérum actif à la dose de 20 centimètres cubes, le fait ne s'est produit qu'une seule fois.

Pour l'obtention d'un sérum efficace, beaucoup de facteurs sont à prendre en considération. Et tout d'abord le sujet à immuniser. Ce que nous savons aujourd'hui de la valeur des sérums homologues indique clairement que le sérum destiné aux bovins doit provenir des bovidés. Ceux-ci seront inoculés avec des produits d'activité graduellement croissante, ce qui implique leur dosage. Il importera, en outre, de pratiquer des essais périodiques du sérum, afin de suivre les progrès de l'immunisation. L'on perçoit ainsi tous les avantages qui résulteraient de la solution heureuse des essais de culture du virus qui permettraient l'obtention de produits toujours identiques à eux-mêmes et en quantité illimitée.

Löffler, pour l'immunisation des bovidés, utilisait le liquide péricardique des porcs de cinq à sept semaines, inoculés en série. Le Laboratoire d'Alfort avait recours aux épithéliums virulents dûment traités. La culture *in vivo* du virus réalisée par Roux et Nocard dans la glande mammaire n'est pas satisfaisante comme source de virus.

Waldmann prépare un sérum très en vogue en Allemagne, en se servant de différents virus qu'il inocule aux bovins à doses progressivement croissantes.

Pour l'immunisation de ses animaux, Terni emploie la lymphé aphteuse ou le sérum virulent.

Moussu produit son sérum en hyperimmunisant des bovins guéris de la maladie naturelle, par une injection sous-cutanée de 3, puis de 6 litres de sang virulent. Ce sérum serait préventif à la dose de 80 centimètres cubes pour les veaux, de 150 à 200 centimètres cubes pour les adultes. Henri Marquez de Lisboa immunise ses animaux par l'inoculation intraveineuse d'émulsion d'aphtes.

Quelle que soit la méthode employée pour la préparation des sérums, elle exige des manipulations longues et fastidieuses, et ceux-ci sont toujours d'un prix élevé.

L'inégalité de leur valeur préventive, la brièveté de l'immunité conférée, leur faible pouvoir curatif, leur coût élevé en limite l'emploi à des cas nettement déterminés.

L'on y fera appel toutes les fois où il s'agira de protéger des animaux de valeur, de localiser un foyer épidémique, d'immuniser des animaux devant traverser des zones infectées. Il sera aussi mis en usage avec fruit quand on sera en présence de formes graves de la maladie. Dans tous les cas, il y aura avantage et nécessité d'obtenir un produit d'activité connue, conservé dans des conditions appropriées.

Löffler, en 1899, montre que l'injection dans la veine d'un mélange de 1/40^e de centimètre cube de lymphé et 10 centimètres cubes de sang défibriné provenant d'un animal immunisé donne l'immunité sans symptômes marqués. Ce produit — la « *Seraphin* » — ne procura cependant pas les bons résultats attendus. Les expériences consécutives de Löffler démontrèrent la nécessité d'un rapport convenable entre le sérum et la lymphé difficile à obtenir dans la pratique.

D'autres tentatives de Löffler conduites dans le même sens ne donnèrent pas des résultats plus heureux et furent abandonnées. Les mélanges lymphé et sang ont également donné des déboires à leurs auteurs.

Notons pour toutes ces méthodes, comme nous l'avons fait pour celles de l'aphtisation, que toutes les fois qu'elles ont recours à du virus actif non titré et non dosé, elles sont susceptibles de réserver des réveils cruels.

Les essais effectués avec la *Séraphine*, par un chercheur aussi consciencieux et expérimenté que Löffler, montrent le bien-fondé de cette remarque. D'autant plus que le danger de la diffusion de la maladie est à redouter dès que l'on met en œuvre des produits virulents. Il importerait de posséder un virus d'activité connue, toujours identique à lui-même.

Hémo-prévention. Hémothérapie. — Dès 1892, Kitt reconnaît les propriétés immunisantes du sang des animaux guéris.

Perroncito et Del Bono, en 1901, emploient le sang défibriné traité par l'éther. Les auteurs l'injectent dans un but préventif et curatif, à la dose de 1 centimètre cube par kilo d'animal. Ils dénomment leur produit *hémo-aftina*. Il s'agit, en réalité, non d'un sang provenant d'animaux ayant souffert la maladie

naturelle, sinon de sujets hyperimmunisés. La dose à injecter varie entre 20 et 500 centimètres cubes.

Löffler et Frosch, dès 1897, avaient mis en évidence expérimentalement les qualités immunisantes du sérum des animaux guéris.

Lebailly et Desliens ont chacun de leur côté mis à profit les propriétés préventives et curatives du sang des animaux ayant souffert la maladie spontanée.

Celles-ci ont été largement utilisées en Suisse, en Allemagne, en France, au cours de l'épidémie de fièvre aphteuse qui sévit dans ces pays depuis 1919.

Vallée et ses collaborateurs ont, au Laboratoire des Recherches d'Alfort, entrepris la mise au point de la question.

Ces auteurs considèrent comme indispensable de mélanger les sangs citratés prélevés sur beaucoup d'animaux guéris. La récolte doit se faire nécessairement douze à quinze jours après l'éruption vésiculeuse. Si l'on prend soin de l'additionner d'un antiseptique, le sang peut être conservé pendant au moins trois mois, à la température de $+ 1^{\circ}$. La dose minima à injecter, quelle que soit l'espèce à protéger, ne sera pas inférieure à 1 centimètre cube par kilogramme de poids vif.

L'immunité ainsi conférée contre la contagien naturelle et l'injection de produits virulents (lymphe virulente, un vingtième de centimètre cube; sang virulent, 5 et 10 centimètres cubes), est d'environ quinze jours. Une deuxième injection, identique, la prolonge d'une durée égale.

La méthode de l'hémo-prévention donne une immunité passive trop brève pour constituer un mode définitif de lutte anti-aphteuse. Elle exige des manipulations nombreuses, de produits facilement altérables, dans des conditions d'asepsie difficiles à réaliser dans la pratique courante. En cas d'épidémie, les opérations de la récolte et de la conservation du sang devraient être confiées à des établissements spéciaux dotés du matériel indispensable. Ainsi conduites, l'on serait en droit d'attendre de larges bénéfices de la méthode. Confiée aux seuls soins du praticien, elle semble, pour des motifs nombreux, vouée à l'insuccès.

Virus sensibilisés. — Si l'on met en contact sérum anti-aphteux et virus, pendant un temps déterminé, celui-ci perd ses qualités virulentes et peut être inoculé sans danger aux animaux sensibles (Vallée, Bridré et Carré).

Vallée et Carré ont aussi sensibilisé à l'aide d'un sérum anti-aphteux provenant de bovins hypervaccinés, du virus aphteux adsorbé préalablement à sa sensibilisation, soit par des hématies bovines, soit par des bactéries tuées, sensibilisées elles-mêmes ou non par un sérum correspondant.

Dans d'autres cas ils ont obtenu le complexe antigène-anticorps en faisant adsorber, par des hématies de bovins guéris de la maladie, du virus aphteux représenté par du sérum sanguin récolté chez un malade au moment opportun.

Selon les cas, les cellules adsorbantes sensibilisées spécifiquement ont été inoculées à des bovins, soit dans les veines, soit dans le tissu conjonctif sous-cutané, soit dans le derme cutané, tandis que, d'autre part, des témoins de même espèce recevaient par les mêmes voies, les mêmes cellules adsorbantes virulentes ou les mêmes doses de virus non sensibilisées.

Sur un total de vingt-sept sujets utilisés de la sorte en diverses séries, ces chercheurs ont constaté que des hématies bovines ou des staphylocoques ayant fixé du virus aphteux provoquent par toutes les voies, à des doses strictement définies, une évolution aphteuse classique, tandis qu'après sensibilisation spécifique, ils se montrent dépourvus de toute activité virulente. Mais, rigoureusement neutralisé, l'élément spécifique, même inoculé à des doses élevées dans les veines ou sous la peau, ne confère aucune immunité durable.

Au contraire, si l'on inocule dans le derme cutané 0 c. c. 6 d'hématies empruntées à des bovins guéris de fièvre aphteuse, hématies ayant adsorbé la variété de virus correspondant à l'immunité de ces sujets et tout excès de virus non fixé étant éliminé, l'on obtient localement une réaction cutanée sans évolution d'aphte, productrice d'une immunité solide. Le succès dépend évidemment dans ce dernier cas, des proportions utilisées de cellules d'animaux vaccinés et de virus aphteux.

Ces constatations établissent à nouveau, tout l'intérêt de l'inoculation intradermique du virus aphteux et montrent que divers procédés d'immunisation, non encore mis en œuvre, car incertains, deviendraient utilisables, avec la possession d'un moyen de titrage exact des éléments virulents.

Séro-vaccination et hémovaccination. — En présence de l'insuffisance des bénéfices résultant de l'emploi du sérum seul dans la lutte anti-aphteuse, les auteurs ont considéré convenable de recourir à une méthode mixte. Le sérum est d'un prix élevé, l'immunité qu'il confère est passagère et purement passive. Il importe d'avoir recours à un procédé qui, provoquant une réaction organique, une lutte, donne naissance à la production d'anticorps et conséquemment à une immunité active. La séro et hémovaccination répondent théoriquement à ce desideratum.

Entre les mains de Löffler et Frosch, avec la séraptine, la sérovaccination n'a pas donné les résultats escomptés et a été abandonnée. Ce produit était injecté dans la jugulaire, à la dose de 10 centimètres cubes pour les animaux de 400 kilos; 18 pour ceux de 400 à 800; 20 centimètres cubes pour ceux ayant un poids supérieur. En 1905, Löffler indique un autre procédé, basé sur l'emploi combiné du sérum anti-aphteux et de la lymphé virulente, en injection sous-cutanée. 1/2 centimètre cube du premier, 1/100 de centimètre cube du second; vingt-quatre à vingt-six jours après, toujours en injection sous-cutanée (0 c. c. 0033) de lymphé virulente; et douze à quatorze jours après, une dose plus élevée (0 c. c. 04). Le virus utilisé provient de porcelets inoculés en série, il acquiert ainsi une virulence fixe. D'après l'auteur, l'immunité ne serait suffisante que cinq semaines après l'injection virulente. Ce long délai prive la méthode de toute valeur pratique. L'emploi d'un virus actif est susceptible de créer des foyers épidémiques. En raison de ces inconvénients, Löffler abandonna la méthode.

Roux et Nocard, Cosco et Aguzzi ont eu aussi recours à la sérovaccination.

Vallée et Carré conseillent l'emploi du sang d'animaux guéris et cinq jours après, l'injection sous-cutanée de 1 à 10 centimètres cubes de sang virulent suivant l'espèce. L'immunité ainsi conférée durerait de huit mois à une année.

Moussu fait une injection de sérum anti sous la peau, suivie le lendemain d'une inoculation intraveineuse de sang virulent.

Lignières procède ainsi : il fait une injection intraveineuse de sang virulent consécutive à celle de sérum sous la peau effectuée dix-huit à vingt-quatre heures avant.

Waldmann utilise le sérum préparé par lui, suivi quelques jours après d'une injection virulente.

Une large pratique de ces différents *modus operandi* renseignera seule sur leur valeur respective. Il serait peu logique de les juger en se basant sur des succès ou des échecs constatés au début de leur application. Nous savons déjà qu'au laboratoire les animaux ainsi vaccinés activement résistent à la contagion naturelle et à l'inoculation expérimentale qui infecte les témoins.

La préparation du sérum et du sang destinés à la mise en pratique de ces procédés, si la pratique en confirme la valeur, devrait être confiée à des établissements spéciaux. Disposant d'un personnel compétent, pourvu des animaux et du matériel convenables, la méthode aurait toutes chances de rendre son maximum de bénéfices. Les enseignements combinés du laboratoire et de la pratique permettraient d'indiquer une ligne de conduite qui, assurant le succès, aurait tôt fait de rallier tous les suffrages. A l'heure présente, comme la lecture de cette thèse le démontre, les procédés mis à l'étude et encore conseillés sont innombrables. Des établissements du genre de ceux dont nous souhaitons la création pourraient se donner la tâche de mettre à l'étude ceux qui sembleraient les plus justifiés.

L'on pourrait peut-être ainsi obtenir la réalisation de l'idée de Leclainche, la préparation d'un sérum ou sang d'action constante, et d'un virus sous la forme de sang, lymphe ou culture *in vivo* ou *in vitro* d'activité constante. Mais la notion de pluralité des virus domine tout le problème. Il est évi-

dent que si l'on veut viser à des résultats identiques, il faut utiliser des produits de valeur identique. Nous estimons, pour notre part, que le titrage des produits mis en œuvre est une primordiale nécessité.

IV. Immunité

Il nous paraît impossible de clore cette thèse sans traiter la question de l'immunité. Elle semble ne pas avoir retenu suffisamment l'attention des chercheurs. Elle est encore pleine d'obscurités.

Le fait de l'immunité naturelle de certaines races; de la variabilité extrême dans la durée; la difficulté ou la facilité de la surmonter, la plus grande réceptivité des jeunes et des vieux, tous ces points appellent des précisions. L'établissement de l'immunité, sa durée, la forme de sa disparition, sont tous points qu'il importe de fixer, si l'on prétend entreprendre contre la maladie une lutte efficace et scientifique.

Nocard et Leclainche, dans leur traité classique, en notent l'inconstance. « Alors, disent-ils, que certains animaux sont encore réfractaires après sept années, d'autres sont réinfectés après trois à six semaines. »

Pour Vallée, quand l'immunité est établie, elle est totale, absolue, impossible à vaincre. Celle-ci peut être la conséquence de l'évolution de la maladie spontanée d'une inoculation virulente, ou être acquise héréditairement.

Pour expliquer les variations dans sa durée, bien des facteurs ont été invoqués :

1° Et tout d'abord, la résistance individuelle. Le fait de l'importance de cet élément est démontré par l'existence d'animaux et de races réfractaires;

2° Un état d'inhibition en vertu duquel les sujets souffriraient la maladie sans l'établissement d'une immunité corrélative. Cette cause de réinfections successives à de courts intervalles ne semble pas cadrer avec ce que nous savons des propriétés du sang des animaux guéris. Löffler et beaucoup d'auteurs admettent que la fièvre aphteuse est accompagnée de

la formation d'anticorps que l'on est fondé à considérer comme la signature de l'immunité. Si celle-ci est constatée parfois sans l'existence d'anticorps, nous ne croyons pas que ceux-ci existent sans immunité;

3° Löffler a fait remarquer que la quantité de virus joue un rôle important dans l'immunité (1). Cependant, certaines expériences conduisent à penser que ce facteur n'a peut-être pas toute l'importance qu'on lui attribue. Quand l'immunité est établie ainsi que Vallée l'a montré, elle résiste à des doses virulentes massives, administrées par les voies les plus sévères;

4° La qualité du virus est de capitale importance. Ce n'est pas tant son degré de virulence qui importe, sinon la variabilité dans son action pathogène. Les belles recherches de Vallée et Carré sur la pluralité des virus éclairent ce point d'une manière saisissante.

La question de savoir si pour l'établissement de l'état réfractaire une lésion cutanée ou muqueuse est nécessaire n'est pas encore clairement élucidée.

Mentionnons que l'immunité peut être héréditaire. La résistance à l'infection des jeunes nés de mères ayant souffert l'infection pendant la gestation est un fait connu depuis longtemps. De nombreuses expériences prouvent que l'immunité n'est pas obligatoirement liée à la production d'une lésion. Ce point particulier est du plus haut intérêt pratique, et les méthodes de l'immunisation doivent tendre vers sa réalisation. Elle semble entraîner comme corollaire la non-dissémination des germes virulents par les organismes soumis à la vaccination. Les méthodes de vaccination active actuellement connues, sauf peut-être celle basée sur l'emploi du virus formolé encore à l'étude ne semblent pas y satisfaire.

Qu'elle soit consécutive à l'évolution naturelle de la maladie, à une inoculation virulente ou acquise héréditairement, l'immunité s'atténue progressivement et finit par disparaître. Les raisons de la variabilité dans sa durée suivant les indivi-

(1) Celle-ci serait d'autant plus active que la lutte entre l'organisme et l'élément envahissant a été plus vive.

du obéit à des lois que nos connaissances présentes ne nous permettent pas de préciser. Les études qui se poursuivent de toutes parts sur l'immunité artificielle apporteront, espérons-le, les précisions attendues.

Chez le cobaye, les expériences de la Commission anglaise en particulier ont mis en évidence le rôle de la quantité de virus injecté et de la voie de pénétration, dans la qualité et la durée de l'immunité. C'est ainsi que l'injection, même à haute dose, de sérum laisse les animaux sensibles à l'injection intradermique. Au contraire, une immunité complète peut suivre l'injection de virus vivant non suivie d'infection. Les inoculations d'épreuve montrent que la qualité, la quantité, la voie d'introduction du virus sont de capitale importance. L'injection de virus formolé chez le cobaye produit une immunité rapide et assez solide, plus facile à vaincre cependant que celle établie par l'injection de virus vivant. La répétition de ces injections augmente la résistance.

La vaccination mixte, à l'aide du virus formolé et du virus vivant procure une immunité plus solide que celle due à l'emploi de virus formolé seul.

Déjà en France, d'heureuses applications des règles tracées par Vallée, Carré et Rinjard ont été réalisées par Richard.

Des tentatives d'immunisation des bovidés à l'aide de vaccin formolé préparé avec des produits virulents provenant du cobaye ont été faites aussi en Angleterre. Les constatations auxquelles celles-ci ont donné lieu ne semblent pas assez précises pour servir de base à des conclusions fermes.

Disposant d'un établissement aménagé dans le but spécial de l'étude de la fièvre aphteuse, d'un personnel compétent et de ressources pécuniaires suffisantes, la Commission anglaise va reprendre incessamment, à la Station expérimentale de Pirbright, le cours de ses travaux. Les méthodes étudiées chez le cobaye vont être appliquées aux grands animaux.

Souhaitons que de ces études, de celles des laboratoires qui de par le monde fouillent et scrutent la question, surgisse enfin cette méthode de vaccination si impatiemment attendue par le monde agricole.

CONCLUSIONS

1° L'agent causal de la fièvre aphteuse est un virus filtrable, ultra-microscopique;

2° Il n'a pu être cultivé en dehors de l'organisme;

3° Sa mise en évidence exige l'inoculation aux animaux sensibles;

4° Plusieurs souches distinctes de virus sont responsables des épidémies aphteuses;

5° Les conclusions obtenues sur les petits animaux ne sont pas extensibles aux grandes espèces sans confirmation préalable;

6° Nombre des expériences effectuées n'acquièrent toute leur valeur qu'autant qu'elles l'ont été à l'aide de produits virulents, préalablement titrés;

7° L'activité de ceux-ci varie avec leur origine et le moment de leur récolte;

8° Certaines propriétés rapprochent le virus de la fièvre aphteuse des bactéries, d'autres l'en éloignent;

9° La centrifugation semble sans action sur lui;

10° Il y aurait grand intérêt à étudier la diffusibilité du virus;

11° Il y a discordance entre les auteurs au sujet de son adsorption;

12° Il est tout particulièrement sensible à un excès d'acidité ou d'alcalinité;

13° Quelles que soient les conditions de conservation, il perd progressivement sa virulence;

14° Il la garde dans certaines conditions, en particulier dans la moelle osseuse;

15° Comme sur d'autres virus filtrables la glycérine neutre agit favorablement sur la conservation du virus aphteux;

16° Il est très résistant à l'action de l'alcool, de l'éther et du chloroforme;

17° Les types de virus O et A différenciés par Vallée et Carré sont les plus fréquents en France et en Angleterre;

18° De multiples expériences en ont montré la fixité;

19° La pluralité des virus n'explique pas tous les faits de la récurrence constatés;

20° Les différents tissus offrent une réceptivité variable au virus;

21° Il n'apparaît cependant pas que l'on doive reconnaître une immunité humorale et une immunité tissulaire;

22° Le cobaye, sensible seulement à l'inoculation expérimentale, peut être avantageusement utilisé comme animal d'expérience;

23° Les tentatives de contamination entre cobayes malades et sains échouent régulièrement. La maladie ne semble pas transmissible des bovins aux cobayes dans les conditions ordinaires de la contagion naturelle;

24° Les petits rongeurs paraissent échapper à la maladie naturelle;

25° L'aphtisation est aveugle dans ses moyens et incertaine dans ses résultats;

26° Les méthodes d'immunisation actuellement connues et pratiquées ne donnent pas encore entière satisfaction;

27° Elles sont susceptibles de créer des foyers d'infection quand elles mettent en œuvre un virus vivant;

28° La nécessité de l'emploi d'un virus d'activité connue est impérieuse;

29° La sérothérapie est une méthode d'immunisation à utiliser dans des cas nettement déterminés; elle ne saurait être instaurée comme une méthode générale. La notion acquise de la pluralité des virus rend son usage aléatoire;

30° L'hémo-prévention et l'hémothérapie sont justiciables

des mêmes critiques, sous cette réserve qu'elles se prêtent mieux à la lutte contre les divers types de virus;

31° Les virus sensibilisés ne semblent pas devoir être susceptibles d'une application pratique tant qu'ils n'auront pas fait l'objet d'un titrage serré;

32° La méthode basée sur l'emploi des vaccins formolés semble pleine d'espérances en ce qu'elle permet d'intervenir sans le moindre danger dans toutes les conditions et de vacciner à la fois contre divers types de virus.

Vu : *Le Président de la thèse,*

A. LEMIERRE.

Vu :

Le Doyen,

H. ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

VIRUS ET CULTURE

- ABE, TOSHIO (1925). — *Zur Kenntniss des Maul-und Klauenseuche virus*. Cent. f. Bakt, I, Ref., 78, 239.
- (1925). — *Über das Virus der Maul-und Klauens.*, Zeit. f. Infektionskr. d. Haustiere, 28, III.
- ARKWRIGHT (J. A.), BURBURY (M.), BEDSON (S. P.) and MAILLAND (H. B.) (1925). — *Observations on Foot and Mouth Disease*. I. Transmission of F. and M. D. to rodents. II. The attempted cultivation of the virus and its Reaction to various agents, chemical and physical. Jour. Comp. Path. of Therap., 38, 229.
- BELIN (M.) (1925). — *Etude de la Culture simultanée de deux virus filtrants dermatropes*. Comptes rendus Société de Biologie, 93, 1488.
- (1926). — *Conservation et exaltation de la virulence du virus aphteux par cultures simultanées avec le virus vaccinal*. Comptes rendus Société de Biologie, 94, 816.
- BRACHMANN (1925). — *Zur Frage der Virulenzb. durch Verdun. des virush. Materials bei. Maul-und K.* Deutsche. tierärztl. Woch., 33, 554.
- BRÉDO (H. R.) (1924). — *Durée de la virulence du germe aphteux*. Rec. de M. V., 100, 663.
- COSCO et AGUZZI (1916). — *La virulenza della sangue degli animali malati di af. Ep.* La Clinica Vet., Milano, 25 april 1916.
- DAHMEN (1924). — *Züchtung und Morf. des Erregers der Lungen-seuche und der Maul-und K.* Cent. für Bakt., I, Orig. 93, 125.
- (1924). — *Die Züchtung des Maul-und K. erregers*. Cent. f. Bakt., I, Ref., 76, 382.
- ERNST (W.) (1924). — *Die Herstellung von Virus fixe der Maul-und K.* Deutsche tier. Woch., 32, 223.
- (1924). — *Der Erreger der Maul-und K., Frosch-und. Dahmen krönen das Werk deutsches Seuchenforschung*. München. tier. Woch., 75, 377.

- FROSCH (1924). — *Die Morph. des Maul-und K. erregers*. Cent. f. Bakt., I, Ref., 76, 383.
- FROSCH et DAHMEN (1924). — *Zur Morph. und Züchtung des Maul-und K. erregers*. Berl. tier. Woch., 40, 273.
- (1924). — *Die Entdeckung des Maul-und K.* Bericht über die Sitzung der Berliner Mikrob. Gesellschaft, 1924. Berl. tier. Woch., 40, 185.
- (1924). — *Die Morph und Kultur des Maul-und K.* Arch. f. wiss. u. prakt. Tierhkd., 50, 99.
- (1924). — *Über die Züchtung und die Morph. des Erregers der Maul-und K.* Deutsche tier. Woch., 32, 365.
- (1924). — *Nachprüfung der Frosch-Damenschen Kulturversuche*. Deutsche tier. Woch., 32, 712.
- (1924). — *The virus of Foot. and M. D.* Lancet, I, 1329.
- (1925). — *Erklärung zu dem Bericht der Kom.* Cent. f. Bakt., I, Ref., 78, 328.
- GINS (H. A.) (1924). — *Um den Erreger der Maul-und K., I. Bericht über das Ergebnis der Nachprüfung der Frosch-Dahmenschen Kult., des Maul-und K. virus*. Berl. tier. Woch., 40, 661.
- (1925). — *Bericht über das Ergebnis der Nachprüfung der Fr. Dah. Kulturversuche des Maul-und K. virus*. Cent. f. Bakt., I, Ref., 78, 326. Und Zeitsch f. Veterinärk., 37, 18, 1925.
- GUTH (F.) (1924). — *Zur Züchtung des Erregers der Maul-und K.* Deutsche med. Woch., 50, 707.
- HARING (C. M.) (1924-25). — *The Specific Micro-Organism of F. and M. D.* Jour. Am. Vet. M. Ass., 65, 768.
- KLOUBOUK (A.) (1925). — *Über Einfluss verschiedener Warmegrade auf das Virus der Maul-und K. Das Verhalten des Virus im Froschkörper*. Zvěrol. Obz., p. 17 (Czech). Cent. f. Bakt., I, Ref., 1926, 81, III.
- LEVADITI (C.), NICOLAU (S.) and GALLOWAY (I. A.) (1926). — *Passage des virus de la F. A. à travers les membranes en Collodium*. Comptes rendus Académie des Sciences, 182, 247.
- PFEILER (1924). — *Zur Züchtung des Erregers der Maul-und K.* Deutsche med. Woch., p. 1331.
- (1924). — *Zur Sichtbarmachung des Erregers der Maul-und K. Schaffung eines Instituts zur Erforschung des sogenannten filtrierbaren Virusarten*. Tier. Rundschau, 30, 277.
- (1924). — *Die Züchtung des Maul-und K. erregers in krankmachender Form*. Tier. Rundschau, 30, 431.
- (1924). — *Einiges über filtrierbare Virusarten und das Kulturvirus der Maul-und K.* Cent. f. Bakt., I, Orig., 92, 574.

- POPPE (1924). — *Die Züchtung des Erregers der Maul-und K. durch Frosch und Dachsen*. Deutsche tier. Woch., 32, 189.
- SCHMID (F.) (1926). — *Die lebensfähigkeit des Maul-und K. virus in Ather*. Deutsche tier. Woch., 34, 443.
- STAUFFACHER (H.) (1924). — *Zu Erregerfrage bei Maul-und K. Tier*. Rund., 39, 549.
- STOCKMAN (S.) and MINETT (F. C.) (1926). — *Researches on the Virus of F. and M. D.* Jour. Comp. Path. and Ther., 39, I.
- TITZE (1924). — *Zur Züchtung des Virus der Maul-und K.* Ztschr. f. Infkt. d. Haustiere, 26, 107.
- TRAUTWEIN (K.) (1926). — *Versuche zur Tenazität des Maul-und K. virus in der Aussenuwelt*. Arch. f. Wissen u. prakt. Tier., 54, 273.
- (1926). — *Maul-und K. desinfektion mit schwefliger Säure, speziell mit Sulfoliquid* D. S. Arch. f. wis. u. prakt. Tier., 54, 280.
- VALLÉE (H.) et CARRÉ (H.) (1921). — *Sur l'adsorption du virus aphteux*. Comptes rendus Académie des Sciences, 172, 185.
- (1924). — *Sur la sensibilisation du virus aphteux*. Comptes rendus Société de Biologie, 90, 1009.
- WALDMANN (O.) et MAYR (K.) (1924). — *Experimentelle Untersuchungen über die Richtigkeit der französischen Auffassung von der Pluralität des Maul-und K. virus*. Berl. tier. Woch., 40, 37.
- WALDMANN (O.) et TRAUTWEIN (K.) (1926). — *Experimentelle Untersuchungen über die Pluralität des Maul-und K. virus*. Berl. tier. Woch., 42, 569.
- WEISS (J.) (1926). — *Desinfektionsversuche mit chloromin. Heyden und Serapid bei M.-und K.* München. tier. Woch., 77, 75, 88, 97, 111, 125.

TRAITEMENT

- ANDERSEN (C. W.) et SCHMIDT, JENSON (H. O.) (1925). — *Om Fremstillling og Forbrug af. Rekonvaescent serum under Mund-og Klovesygge-epizootien, 1924-25*. Den. Kgl. Vetrn. og. Laudbok iskole Aarsskrift, p. 405.
- ANDERSEN (C. W.) et SCHMIDT, JENSON (H. O.) (1925). — *Rekonvaescent serum under Mund-og Klovesygge-epizootien, 1924-25*. Den. Kgl. Vetrn. og. Laudbok iskole Aarsskrift, p. 405.
- BASSET (J.) (1924). — *Traitement préventif et traitement curatif de la F. A. des bovidés*. Rec. de Méd. Vét., 100, 45.
- BECK (A.) (1924). — *Untersuchungen über die prophylaktische und therapeutische Wirkung des Kupferlecksalzes und anderer Kupferpräparate bei der Maul-und K.* Arch. f. wiss u. prakt. Tier., 51, 294.

- BETTKOBER (1925). — *Die Wirksamkeit des Löffler. Serums bei Maul-und K. Tier. Rund.*, p. 353.
- BUCHLMANN (E.) (1926). — *Schutzimpfung gegen Maul-und K. mit Löffler Serum. Deut. Osterr. tier. Woch.*, 8, 1.
- DAVIDSON (F. A.) (1924). — *Trypan bleu injection in F. and M. D. Vet. Jour. London*, 80, 113.
- ERNST (W.) (1923). — *Über Wirkung und Prüfung von M. und K. serum. München. tier. Woch.*, 74, 684.
- FECHTER (J.) (1924). — *Über die Wirksamkeit des normal Pferde-serums auf die Maul-und K. infektion. Deutsche Osterr. tier. Woch.*, 6, 147.
- GINS (H. A.) (1924). — *Chemotherapeutische Versuche über Maul-und K. Zeit. f. Hyg. u. Inf.*, 101, 167.
- HEZEL (1925). — *Beitrag zur Wirkung des Riemser Serums. Berl. tier. Woch.*, 41, 826.
- HOWATH (A.) (1925). — *Trait. de la F. A. avec le sérum sanguin et les protéines. Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1925, 23, 919.
- KRAUS (J.) (1925). — *Zur Frage der Verwendbarkeit des Waldman-schen Verfahrens zur Auswertung von Seren gegen Maul-und K. Deutsche tier. Woch.*, 33, 668.
- LÖFFLER (1909). — *Die Serotherapie, die Seroprophylaxe und die Impfung bei Maul-und K. und deren Wert für die Veterinar-polizei. Deut. med. Woch.*, 48, 2097.
- SAXINGER (G.) (1924). — *Zur Frage der Chemotherapie der Aphten-seuche mit Wismutverbindungen. Deutsche tier. Woch.*, 32, 591.
- VALLÉE (1922). — *Les récentes acquisitions sur la F. A. Bull. de la Société des Sciences Vét. de Lyon*, 1922.
- VELMELAGE (1925). — *Beiträge zur Bedeutung der Schutzimpfung gegen Maul-und K. mit. Riemser Serum. Deutsche tier. Woch.*, 33, 711.
- WINIMER (A.) (1924). — *Untersuchungen über die Schutz-und Heil-wirkung des Pferdenormalserums bei Maul-und K. Vet. Med. Diss., Wien*, 1924.
- LEHL and TIARKS (1926). — *Die Schutzimpfung der Marktrinder gegen Maul-und K. auf dem Magervichhof in Berlin-Friedrichs-felde. Berliner tier. Woch.*, 42, 273.

IMMUNITÉ

- BASSET (J.) (1924). — *Dangers d'immuniser contre la F. A. du bœuf par injection sous-cutanée de sang virulent. Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 77, 142; *Rec. de Méd. Vét.*, 100, 142; *Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 77, 553; *Rec. de Méd. Vét.*, 100, 553.

- DIETSCH (E.) (1925). — *Zur Frage der Superinfek. und Depressions. immunität bei Maul-und K.* Deut. tier. Woch., 33, 658.
- ERNST (W.) (1923). — *Weitere Mitteilungen über die Frage des Infektionsablaufes und der Immunität bei Maul-und K.* München. tier. Woch., 74, 181.
- HÖFNAGEL (K.) (1924). — *Pfeiler's Vaccine against F. and M. D.* Tijdschr. v. diergeneesk, 51, 7.
- KLAIBER (R.) (1924). — *Zur Frage der Immunität bei Maul-und K.* Münch. tier. Woch., 75, 898.
- MATTE (E.) et SANZ (B.) (1921). — *Quelques essais de vaccination préventive contre la F. A.* Bull. Soc. de Pat. exot., 14, 523.
- RAU (J.) (1924). — *Beitrag zur Frage über die Entstehung der Immunität bei Maul-und K.* Deut. tier. Woch., 32, 252.
- RENNER (Fr.) (1925). — *Über die Dauer der passiven Immunität bei Maul-und K. beim Meerschweinchen.* Münch. tier. Woch., 76, 474.
- RINJARD et DEGOIS (1924). — *Hémo-vaccination et aptisation sous-cutanée au Centre national zootechnique de Vaux-de-Cernay.* Bull. Soc. Cent. Méd. Vét., 77, 392.
- UHLENHUSH (P.) et BIEBER (W.) (1923). — *Untersuchungen zur Frage der wechselseitigen Vakzine und Maul-und K. immunität bei Rindern und Meersehwehchen.* Zeit. f. Imm. forsch. u. exper Therap. Orig., 35, 311.
- VALLÉE (H.) (1924). — *Au sujet de la note de M. Basset intitulée : Dangers d'immuniser contre la F. A. du bœuf par injection sous-cutanée du sang.* Bull. de la Soc. Cent. de Méd. Vét., 77, 293.
- VALLÉE (H.) et CARRÉ (H.) (1921). — *Hémo-prévention et hémo-vaccination anti-aphteuse.* Comptes rendus Acad. des Scienc., 172, 359.
- (1924). — *Sur l'immunité anti-aphteuse.* Comptes rendus Soc. de Biol., 90, 177.
- (1924). — *Sur l'obtention du sérum anti-aphteux.* Bull. Soc. Cent. de Méd. Vét., 77, 359.
- VALLÉE (H.), CARRÉ (H.) et RINJARD (1925). — *Sur l'immunisation anti-aphteuse.* Rec. de Méd. Vét., 101, 297.
- (1926). — *Sur l'immunisation anti-aphteuse par le virus formolé.* Rev. gén. de Méd. Vét., 35, 129.
- VON VELASCO (A.) (1924). — *Weitere Mitteilungen zur Frage der intrauterinen Übertragung von Schutzstoffen bei Maul-und K.* München. tier. Woch., 75, 17.
- WALDMANN (1925). — *Eine Bemerkung zu den Angaben des Dr Wittner, Hamburg, über die aktive Immunisierung gegen Maul-und K. durch Kraukenmilchbehandlung.* Berl. tier. Woch., 41, 184.
- (1925). — *Richtlinien zur Schutzimpfung gegen Maul-und K.* Berl. tier. Woch., 41, 713.

- (1926). — *Richtlinien zur Simultan und Heilimpfung gegen Maul- und K.* Berl. tier. Woch., 42, 73.
- WALDMANN (O.) et TRAUTWEIN (K.) (1923). — *Versuche zur aktiven Immunisierung gegen Maul- und K.* Arch. f. wiss. u. prakt. Tier., 50, 229.
- WITTNER (W.) (1924). — *Eine einfachste Methode etallspezifischer Immunisierung gegen Maul- und K.* Berl. tier. Woch., 40, 422; 40, 612.
- (1925). — *Die Kraukenmilchbehandlung gegen Maul- und K.* Berl. tier. Woch., 41, 260.

PATHOLOGIE ET EXPÉRIMENTATION

- BEATTIE (J. M.) et PEDEN (D.) (1924). — *Foot and Mouth Disease in Rats.* Lancet, i, 221.
- BECKER (1896). — *Maul- und Klauenseuche bei Wild und Kaninchen.* Zeit f. Fleisch. u. Milch., cité Berl. tier. Woch., p. 524.
- BELIN (M.) (1926). — *Des caractères de l'évolution vaccino-aphteuse chez le cobaye.* Comptes rendus Soc. de Biol., 94, 387.
- BUSCHLE (J.) (1926). — *Über die Empfanglichkeit zahmer Ratten f. Maul- und K.* Deut. tier. Woch., 34, 510.
- ERNST (1922). — *Weitere Mitteilungen zur Maul- und K. frage.* Münch. tier. Woch., 73, 550.
- FORTNER (J.) (1924). — *Letalität und Virusnachweis bei der Maul- und K. Infektion des Meres Schweinchens.* Berl. tier. Woch., 40, 26.
- FRERICHS (H. C.) (1925). — *Untersuchungen über die Veränderungen der Skelettmuskulatur bei der bösartigen Form der Maul- und K.* Deut. tier. Woch., 33, 399.
- GINS (H. A.) and FORTNER (J.) (1924). — *Maul- und K. infektion durch Inhalation.* Cent. f. Bakt., I, Réf., 76, 192.
- (1925). — *Über Maul- und K. beim Kaninchen.* Cent. f. Bakt., I, Réf., 78, 576.
- (1926). — *Experimentelle Maul- und K. beim Kaninchen.* Berl. tier. Woch., 42, 89.
- GINS (H. A.) and KRAUSE (C.) (1924). — *Zur Pathologie der Maul- und K.* Ergeb. d. allgem. Path., XX, Abt., II, Teil. II, 803.
- HOBMAIER (M.) (1921). — *Die Empfänglichkeit kleiner Versuchstiere für Maul- und K.* Deut. med. Woch., p. 47, 616.
- HUGUENIN (B.) (1924). — *Das Herz der von der Maul- und K. befallenen Rinder.* Schweiz. Arch. f. Tierh., 66, 499.
- KINDLER (A.) (1925). — *Über Zwei seltene anatomische Befunde im gefolge der Maul- und K.* Deut. tier. Woch., 33, 887.

- KLOUBOUK (A.) (1925). — *Die Übertragbarkeit der Maul-und K. auf den Zielselmanns*. Zvěrol, Obz., 1925, p. 9 (Czech et Cent. f. Bakt., I, Ref., 1926, 81, 110).
- KRAUSE (C.) (1924). — *Zur Infektion, Blutmorphologie und superinfektion bei den experimentellen Maul-und K. der Meersehweinchen*. Zeit. f. Hyg. u. Inf., 101, 212.
- LEVADITE (C.), ALBERCA-LORENT et GALLOWAY (I. A.) (1926). — *Histogénèse et évolution des vésico-pustules aphteuses chez le cobaye*. Comptes rendus Soc. de Biol.
- MARIANI (1924). — *Experimentelle Untersuchungen und kritische Erwägungen über die Ätiologie der Herpeserkrankungen*. Arch. f. Derm. u. Syph., 147, 259.
- MORGOSI (L.) (1924). — *Contributo alla trasmissione dell'afta epizootica alla cavia*. Biochem. e terap. sper., 11, 202.
- NICOLAU (S.) et GALLOWAY (I.-A.) (1925). — *Activité pathogène du virus de la F. A. pour le lapin*. Comptes rendus Soc. de Biol., 93, 1283.
- RUHLE (F.) (1926). — *Über die Ginsschen Einschlusskörperchen bei Maul-und K.* Arch. f. wiss. u. prak. Tierh., 54, 197.
- SEIGNEUX (C.) (1922). — *Experimentelle Untersuchungen über Maul-und K.* Berl. tier. Woch., 38, 16.
- TRAUTWEIN (K.) (1925). — *Zur Frage der Einschlusskörperchen bei Maul-und K.* Arch. f. wiss. u. prakt. Tierh., 52, 475.
- WAGENER (K.) (1926). — *Untersuchungen über die Pathogenität des Bact. bipolare avisepticum für die Lockmowe (Larus ridibundus)*. Cent. f. Bakt., I, Orig., 97, 210.
- ROUX, VALLÉE, CARRÉ et feu NOCARD (1921). — *Résumé d'expériences sur la F. A.* Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, déc. 1921.

CLINIQUE

- GERLACH (F.) (1924). — *Maul-und Klauenseuche beim Menschen und künstliche Übertragung der Krankheit auf Meerschweinchen*. Wien. tier. Monat., 11, 97.
- (1924). — *Über einen Fall von Maul-und K. beim Menschen und den Wert der diagnostischen Impfung von Meerschweinchen*. Wien. klin. Woch., 37, 210.
- GUYON (1925). — *Curieux effets de la F. A. chez les brebis*. Rec. de Méd. Vét., 101, 73.
- HAUPTMANN (1926). — *Die aphtenseuche bei Katzen*. Berl. tier. Woch., 42, 590.
- HENNEMANN (J.) (1925). — *Der Einfluss der Maul-und K. impfung auf die Milchleistung erkrankter Kühe*. Wien. tier. Monat., 11, 170.

- ISEPPONI (1925). — *Ein seltener Fall von äusserst geringer Ansteckungs fähigkeit der Maul-und K. Schweiz.* Arch. f. Tier., 67, 324.
- POPPE (1924). — *Die experimentelle diagnose der Maul-und K. infektion beim Menschen.* Zentralbl. f. innere Med., 45, 991.
- PROKS (J.) (1924). — *Contribution à la connaissance de l'influence de la F. A. sur la formation du lait, surtout de la matière grasse.* Le Lait, 4, 830, et Bull. de l'Institut Pasteur, 1925, 23, 227.
- SPAETH (H.) (1924). — *Über Maul-und K. beim Menschen.* Thérap. d. Gegenw., 65, 56.
- TERNI (C.) (1925). — *Studi e ricerche speciali sull' afta. Le forme nervose dell' afta maligna (Meningismo aftoso-afta comatoso).* Clinica vet., 43, 3, et Bull. de l'Institut Pasteur, 1925, 23, 342.
- UHLESHUTH (D.) (1921). — *Übertragung der Maul-und K. auf Meerschweinchen.* Deut. Med. Woch., 47, 671.

PUBLICATIONS DIVERSES

- ARSEWRIGHT (J. A.) (1924). — *The Present Problem of Foot and Mouth Disease in England.* Vet. Journ. London, 80, 127, et Lancet, i, 250.
- BALDREY (1924). — *Foot and Mouth Disease in India.* Vet. Journ. London, 80, 106.
- BASS (E.) (1924). — *Untersuchungen über die Dürrener Rinderseuche.* Deut. tier. Woch., 32, 652.
- BECKER (1925). — *Mitteilungen aus der Praxis.* Berl. tier. Woch., 41, 390.
- DE BLIECK (L.) et WINKEL (A.) (1923). — *Untersuchungen über Maul-und K.* Deut. tier. Woch., 31, 233; 33, 179, 1926.
- DAHMEN (H.) (1925). — *Der gegenwärtige Stand der Maul-und K. forschung.* Berl. tier. Woch., 41, 733.
- Eidgenössisches Veterinäramt (1924). — *Neue praktische Methoden zur Behandlung der Maul-und K.* Schweiz. Arch. f. Tierheil., 66, 204.
- (1924). — *Zur Frage der Übertragbarkeit der Maul-und K. auf Wild.* Schweiz. Arch. f. Tier., 66, 479.
- (1926). — *Neue Methoden zur Behandlung der Maul-und K.* Schweiz. Arch. f. Tier., 68, 232.
- ERNST (W.) (1926). — *Ist Maul-und K. wirksam zu bekämpfen durch Seethal.* Berl. tier. Woch., 42, 677.
- Commissione per gli studi e gli esperimenti di immunizzazione contro l'afta epizootica (Roma, 1921-1922). — *Stato delle conos-*

cenze e degli studi sull' etiologia dell' afta epizootica, proprietà del virus, profilassi vaccinale, ecc.

ST STOCKMAN, F. C. MINETT, S. P. BEDSON, H. MAITLAND, M. BURBURY. — *First Progress Report of the Foot and Mouth Disease. Research Committee, 1925. — Second Progress Report of the Foot and Mouth Disease. Research Committee, 1927.*

MONSARRAT (1926). — *Rapport général des Services vétérinaires sanitaires du département du Nord.*

Foot and Mouth Disease (1925). — *Stamping out Method defended.* Vet. Rec. London, 5, 141.

KLING (C.) et HÖGER (A.) (1926). — *Recherches sur le mode de propagation de la F. A. Géographie et typographie des épizooties en Suède.* Comptes rendus Soc. de Biol., 94, 613.

— (1926). — *Recherches sur le mode de propagation de la F. A. Mécanisme de la transmission du contagé par l'homme.* Comptes rendus de la Soc. de Biol., 94, 618.

Foot and Mouth Disease Reports (1925). — *Summary of Principal Conclusions and Recommendations; the Blackpool Outbreak and its consequences.* Vet. Record, London, 5, 270.

FROHNER et ZWICK (1925). — *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere.* Bd., 2, 9, Auflage (Stuttgart : Ferdinand Enke).

GILDEMEISTER et HERZBERG (1925). — *Experimentelle Untersuchungen über Herpes.* Deut. med. Woch., 16 sh., 51, 97.

GINS (H. A.) (1924). — *Maul-und Klauenseuche.* Klin. Woch., 3, 1135.

GYE (W. E.) (1925). — *The Aetiology of Malignant New Growths.* Lancet, i, 109.

HECKER (1899). — *Summarisch Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der seuchenpathologischen Instituts des Landwirtschafts kammer f. die Provinz Sachsen zur Erforschung der Maul-und K.* Berl. tier. Woch., p. 130.

HÖHENER (B.) (1925). — *Die gefahr des ausbreitung der Maul-und-K. durch infizierte Schlachtsiere.* Schweiz. Arch. f. Tierh., 67, 539.

HONEKER (A.) (1924). — *Beiträge zur Kenntnis der bösartigen Maul-und K. der Ziegen.* München. tier. Woch., 75, 575.

JACOB (E.) (1924). — *Zusammenhang zwischen Vogelzug und Maul-und K.* Tier. Rund., 30, 409.

— (1924). — *Die Verschleppung der Maul-und K. durch den Wanderflug der Vögel.* Tier. Rundschau, 30, 567.

KLOUBOUK (A.) (1924). — *Ergebnisse der Experimental forschung über Maul-und K.* Zvěrol. Obzor., pp. 145 et 177 (Czech) et Cent. f. Bak., I, Ref., 1925, 79, 448.

- KNAUER (1924). — *Ist es möglich durch Fütterung von Kupferlecksalz in der Landwirtschaftlichen Praxis eine Maul-und K. Infektion zu verhindern?* Deut. tier. Woch., 32, 783.
- KRAMER (M.) (1926). — *Die Schwelligkeit der Aushreitung einer Epidemie von Maul-und K. über Deutschland.* Deut. tier. Woch., 33, 239.
- LEBAILLY (C.) (1924). — *Les mouches ne jouent pas de rôle dans la dissémination de la F. A.* Comptes rendus Académie des Sciences, 179, 1225.
- (1925). — *A propos de la fièvre aphteuse.* Rev. gén. de Méd. Vét., 34, 150; Rev. de Méd. Vét., 101, 353.
- (1925). — *La réapparition des foyers de F. A. et la conservation du virus dans la nature.* Comptes rendus Académie des Sciences, 181, 383.
- LIEBERT (W.) (1925). — *Injektionsapparat zur Impfung mit Serum gegen Maul-und K.* Berl. tier. Woch., 41, 439.
- LIGNIÈRES (J.) (1924). — *Sur les moyens scientifiques de combattre la F. A.* Bull. Soc. Cent. de Méd. Vét., 77, 58. Discussion, pp. 94, 109.
- LÖFFLER et FROSCH (1898). — *Berichte der Commission zur Erforschung der Maul-und K.* Cent. f. Bak., Abt., I, 23, 371, et Deut. Med. Woch., 24, 80; 97.
- MEIER (J. J.) (1925). — *Ein Maul-und Klauensenchebacteriophage.* (Übersetzung aus Tijdschrift voor Diergeneeskunde von 15, 9, 24). Berl. tier. Woch., 41, 116.
- MILLER (M.) (1924). — *Beiträge zur Erforschung der Ursachen des bösartig Verlaufes der Maul-und K.* München. tier. Woch., 74, 145.
- MOHLER (J. R.) (1924-1925). — *The California F. and M. D. outbreak.* Journ. Am. Vet. Med. Ass., 45, 760.
- (1924). — *Another outbreak of F. and M. D.* Journ. Am. Vet. Med. Ass., 46, 142.
- (1925). — *The California and Texas F. and M. D. outbreaks.* Journ. Am. Vet. Med. Ass., 47, 84.
- VON OSTERTAG (R.) (1924). — *Die Bekämpfung der Maul-und K. in Europa.* Berl. tier. Woch., 40, 481.
- PANISSET (M.-L.) (1924). — *Measures taken against F. and M. D. in Switzerland during the last few years.* Vet. Journ., London, 80, 139.
- PFEILER (1924). — *Der heutige Stand der Maul-und K. Forschungsfrage.* Deut. Landw. Presse, 51, 273.
- (1925). — *Grundsätzliches zur Erforschung und Züchtung des virus der Maul-und K.* Tier. Rund., p. 638.

- PFEILER (W.) (1926). — *Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Maul-und K. Forschung*. Cent. f. Bakt., I, Orig., 99, 297.
- RINGDAHL (H.) (1925). — *Die Maul-und K. in Schweden in den Jahren 1915-1925, sowie eine kurze Übersicht über frühere Fälle*. Bericht der Skandinavischen Fiehversicherungsgesellschaft, Stockholm, 1925.
- STOCKMAN (S.) (1925). — *A Review of some Problems of F. and M. D.* Proc. Roy. Soc. Med., 18, Pts, I et II, Sect. of Com. Med., p. 31.
- VALLÉE (H.) (1924). — *L'état actuel de nos recherches sur la F. A.* Ann. de Méd. Vét., 68, 241, 338.
- WALDMANN (1924). — *Die ätiologische Bekämpfung der Maul-und K.* Berl. tier. Woch., 40, 719.
- (1924). — *Die ätiologische Bekämpfung der Maul-und K.* Deut. tier. Woch., 32, 630.
- WEISSEURIEDER (F. X.) (1924). — *Zur Frage des Abschlachtens oder Durchseuchens bei Maul-und K.* Schweiz. Arch. f. Tier., 68, 191, 239, 270, 308, 380, 411, 433, 466.
- WIEMANN (1925). — *Bewährt sich die obligatorische Impfung des Marktviehs gegen Maul-und K.?* Berl. tier. Woch., 41, 181.
- WINKEL (A. J.) (1926). — *Moud en Klauwzeronderzoek*. Tijd. von Diergeneesk., 53, 481 et Bull. de l'Institut Pasteur, 1924, 24, 583.
- COTTON (W. E.) (1926). — *La stomatite vésiculeuse dans ses rapports avec le diagnostic de la F. A.* Journ. of the Amer. Vet. Med. Ass., pp. 313, 333.
- PETER OLITZKY, TRAUM (J.) et SCHÖENING (H.) (1926). — *Etudes comparées sur la stomatite vésiculeuse et la F. A.* Journ. of the Amer. Vet. Med. Ass., p. 147.
- PETER (K.), OLITZKY et BOEZ (Louis) (1927). — *Etudes sur les propriétés physiques et chimiques du virus de la F. A.* Journ. of exper. Med., pp. 673, 699.
- BARTELS et REIMERS (févr. 1927). — *Le rôle du sérum de Riems pour les animaux des marchés et des expositions*. Berl. tier. Woch.
- KUNIKEN (févr. 1927). — *Le rôle des mouches dans la propagation de la F. A.* Berl. tier. Woch.
- WALDMANN (déc. 1926). — *Nos connaissances actuelles sur la F. A.* Deut. tier. Woch.
- MAGNUSSON (H.) et HERMANSSON (K. A.) (1926). — *Quelques recherches sur la F. A. en Suède*. Act. path. et microb. Scand., III, fasc. I, pp. 737, 748.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
Intérêt qui justifie l'étude de la maladie.....	9
Difficultés qui se présentent à l'investigateur qui cherche à résoudre les inconnus de la fièvre aphteuse.....	12

L'expérimentation dans la fièvre aphteuse

I. Le virus. Sa nature.....	14
Filtrabilité du virus.....	15
Technique de la récolte de la lymphe vésiculaire de la région tarsienne du cobaye.....	17
Nature du virus.....	18
Culture du virus.....	19
Recherches de Dahmen et Frosch.....	21
Travaux de la Commission anglaise.....	22
Centrifugation du virus.....	23
Les sources du virus.....	25
Modes de la contagion.....	28
Pluralité du virus.....	31
Identification des types de virus à l'aide du cobaye.....	34
Adsorption du virus.....	35
Concentration du virus.....	37
Vitalité du virus.....	38
Action des agents physiques. Température.....	39
Pression oxygène.....	40
Action de la lumière.....	40
Action de la dessiccation.....	41
Action des agents chimiques.....	42

II. Les animaux d'expérience	44
La fièvre aphteuse chez l'homme.....	44
Variation dans la réceptivité des tissus.....	45
Espèces réfractaires à l'infection naturelle.....	47
Inoculation au cobaye.....	48
Méthodes d'inoculation.....	48
Technique de l'inoculation tarsienne.....	48
Par scarification.....	48
Emploi de la seringue.....	48
Cours de la maladie chez le cobaye.....	49
Transmission à d'autres animaux.....	50
Rat blanc.....	50
Rat sauvage.....	50
Souris blanche.....	50
Souris domestique.....	50
Souris des bois.....	50
Conclusions.....	50
III. Prophylaxie	52
Mesures sanitaires.....	52
Aptisation.....	53
Virus atténués ou modifiés.....	55
Préparation du virus formolé.....	57
Méthode des dilutions pour le titrage du virus (Commission anglaise).....	58
Sérothérapie.....	58
Hémo-prévention. Hémothérapie.....	60
Virus sensibilisés.....	62
Séro-vaccination et hémo-vaccination.....	63
IV. Immunité	65
CONCLUSIONS	68
BIBLIOGRAPHIE	71

